SYNTHESE UND ZNS-PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG VON DOPAMINANALOGEN 6α, 7-DEHYDROAPORPHIN-, BRUCIDIN- UND 1,2,3,4-TETRAHYDRO-β-CARBOLIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Günter Piesker
aus Schöbendorf

Berlin 1977

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549607_0009

SYNTHESE UND ZNS-PHARMAKOLOGISCHE PRÜFUNG VON DOPAMINANALOGEN 6α, 7-DEHYDROAPORPHIN-, BRUCIDIN- UND 1,2,3,4-TETRAHYDRO-β-CARBOLIN-DERIVATEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
im
Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Günter Piesker
aus Schöbendorf

Berlin 1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 9.Mai 1977

Die vorliegende Arbeit wurde am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. K. Rehse durchgeführt.
Für die Überlassung des Themas und die großzügige Unterstützung danke ich Herrn Professor Rehse.

Die pharmakologischen Untersuchungen wurden im Department für Neuropsychopharmakologie der Schering AG unter Leitung von Herrn Dr. W. Kehr durchgeführt, dem ich an dieser Stelle für seine Hilfsbereitschaft danke. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. G. Paschelke für die Überlassung der Screen-Befunde. Herrn Dr. R. Schmiechen, Abt. Arzneimittelchemie, danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung 1

1.1. Physiologische Bedeutung von Dopamin im Zentralnervensystem 1

1.2. Wirkungsweise von Dopaminanaloga im Zentralnervensystem 4

1.3. Problemstellung und Auswahl der Substanzen 11

2. Chemischer Teil 17

2.1. Synthese von substituierten 6α,7-Dehydroaporphinen 17

2.1.1. Synthese der Dehydroaporphine **30** und **31** 18

2.2. Synthese von Brucidin 28

2.2.1. Synthese von 10,11-Diacetoxystrychnidin 30

2.3. Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin 34

2.3.1. Synthese von 2-acylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen 35

2.3.1.1. Reduktion der Säureamide zu 2-alkylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen 43

2.3.2. Synthese von 2-acylierten 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolinen 49

2.3.2.1. Reduktion der Säureamide zu 2-alkylierten 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolinen 55

2.3.3. Synthese 6-substituierter und 2-acylierter 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline 58

2.3.3.1. Reduktion der Säureamide zu 6-substituierten und 2-alkylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen 66

2.3.3.2. Synthese von 6-Acetoxy-2-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin 68

2.3.4. Synthese 2-alkylierter 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-one 71

3. Pharmakologische Untersuchungen 78
3.1. Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem 78
3.1.1. Material und Methode 78
3.2. Primärscreen 85
3.3. Ergebnisse des Maus-Screens und Primärscreens 85

4. Zusammenfassung 93

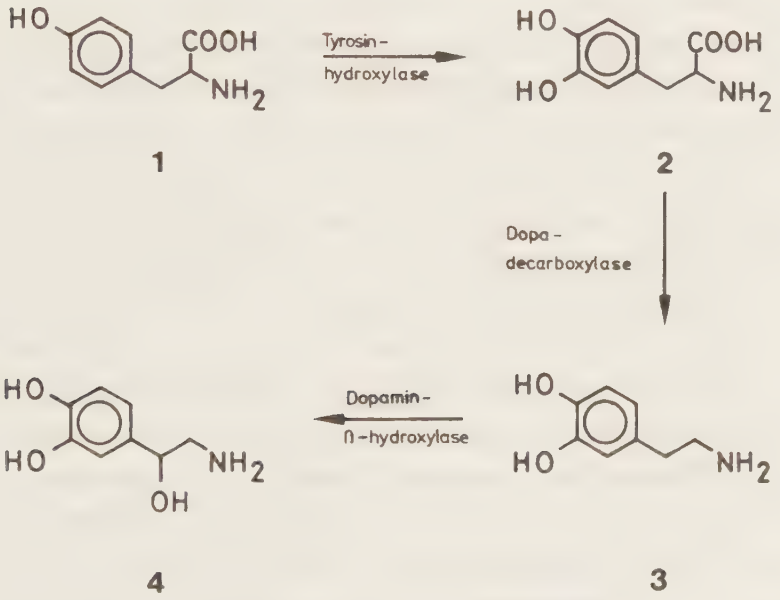
5. Experimenteller Teil 95

6. Literaturverzeichnis 116

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Physiologische Bedeutung von Dopamin im Zentralnervensystem

Der erste Schritt im metabolischen Aufbau der Catecholamine besteht in der Umwandlung von L-Tyrosin (1) in L-Dopa (2) durch Tyrosinhydroxylase. Dopadecarboxylase transformiert



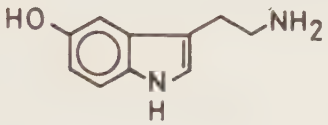
L-Dopa in Dopamin (3). Durch Dopamin-ß-hydroxylase wird aus Dopamin Noradrenalin (4) gebildet.

Neben seiner Funktion als Precursor für die Noradrenalinsynthese hat Dopamin in den Basalganglien der extrapyramidal-motorischen Gehirnzentren Neurotransmitterfunktionen [1]. Im Striatum (als übergeordnete Zentrale der Basalganglien für extrapyramidale Koordination) bricht die Synthese zum Noradrenalin durch mangelnde Aktivität der Dopamin-ß-hydroxylase ab. Der Nucleus caudatus, der mit Putamen zusammen das Striatum bildet, enthält einhundertmal soviel Dopamin wie Noradrenalin [2]. Das sind etwa 80 % der im Zentralnervensystem vorkommenden Gesamtmenge an Dopamin [3], [4].

Dopaminerge Neurone, sogenannte nigrostriale Neurone, die von der Substantia nigra zum Corpus striatum führen, werden von ANDEN und Mitarbeitern beschrieben [5].

Beim Morbus Parkinson führt ein stark verminderter Dopamingehalt im extrapyramidalen System (besonders im Striatum, in der Substantia nigra und im Globus pallidus) zu einem funktionellen Überwiegen der cholinergen Reaktionen [6]. Ausdruck der Dopaminverarmung sind unkontrollierte motorische Aktivitäten der Extremitäten wie Rigor, Tremor und Akinese sowie autonome Regulationsstörungen und psychopathologische Verhaltensweisen. Insuffizienz der Tyrosin-

hydroxylase ist die Ursache für den Dopaminmangel [7].



5

Gleichfalls ist die Konzentration von Serotonin (**5**) und Noradrenalin im Nucleus caudatus herabgesetzt [8]. Zusammenhänge zwischen Serotoninmangel und motorischen Ausfallerscheinungen sowie Substitution durch L-Tryptophan werden diskutiert [9], [10].

Außer der Anreicherung von Dopamin im extrapyramidalen System finden sich auch größere Konzentrationen im Hypothalamus, wo Hormonsekretion [11] und Körpertemperatur gesteuert werden, und im Limbischen System [12]. Hier hat die Dopaminkonzentration möglicherweise einen Einfluß auf die Entstehung der Schizophrenie [13].

Neben den Funktionen im Zentralnervensystem stimuliert Dopamin auch periphere Rezeptoren [14].

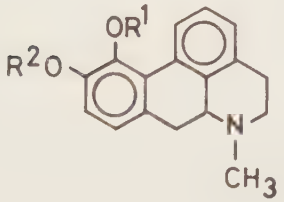
Weitere Ergebnisse biochemischer und pharmakologischer Untersuchungen von Dopamin sind in der Literatur veröffentlicht worden [15], [16], [17], [18], [19].

1.2. Wirkungsweise von Dopaminanaloga im Zentralnervensystem

Der verminderte Dopamingehalt des extrapyramidalen Systems kann nicht durch Gaben von Dopamin ausgeglichen werden, da eine Passage der Blut-Hirn-Schranke für das Amin nicht möglich ist. Durch Applikation von L-Dopa, dem Precursor des Dopamins, in Kombination mit peripher wirkenden Decarboxylasehemmern, kann eine Erhöhung der Konzentration des Dopamins im striären System erreicht werden. Dadurch kann die Balance zwischen cholinergen und dopaminergen Neuronensystemen wiederhergestellt werden [7], [20]. Allerdings hat eine Erhöhung des Dopaminspiegels eine Senkung des Serotoninniveaus zur Folge [21], [22].

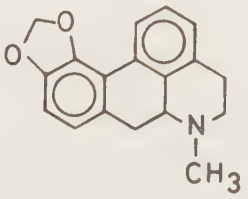
Lange bekanntes Dopaminanalogon ist das Apomorphin (**6a**), das den Tremor beim Morbus Parkinson günstig beeinflußt. Bei Säugetieren greift es agonistisch dopaminerge Rezeptoren an und führt zu Zwangsnagen und Erbrechen [23], [24].

Diacetylapomorphin (**6b**) zeigt ähnliche dopaminerge Wirkung wie Apomorphin [25]. Methylierung der phenolischen OH-Gruppen (**6c**) führt zum Verlust der dopáminergen Eigenschaften [26]. Variation des Substituenten am Stickstoff führt bei N-Äthylapomorphin und N-Propylapomorphin zu einer Erhöhung der Wirkung [27].



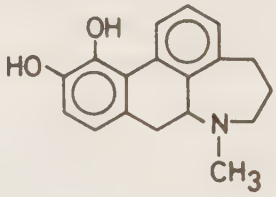
	R^1	R^2
6 a	-H	-H
6 b	-Ac	-Ac
6 c	$-CH_3$	$-CH_3$

10,11-Methylendioxy-apomorphin (**7**) besitzt nur geringe dopaminerge Eigenschaften [28].



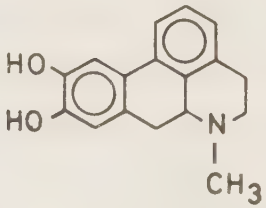
7

Das zu Apomorphin homologe 11,12-Dihydroxy-7-methyl-4,5,6,7,7a,8-hexahydrophenanthro[10,1-b,c]azepin (**8**) verfügt über keinerlei dopaminerge Effekte [29].



8

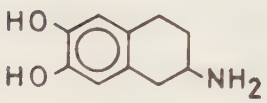
Als wenig wirksam erweist sich auch das in einer gauche-Konformation vorliegende Isoapomorphin (**9**) [30].



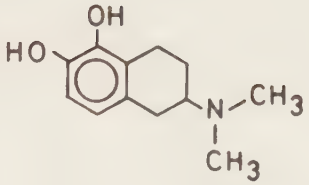
9

Zum Isoapomorphin und Apomorphin analoge Strukturen, wie sie in 2-Amino-6,7-dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (**10**) [31] und 5,6-Dihydroxy-2-dimethylamino-1,2,3,4-

tetrahydronaphthalin (**11**) [32), 33)] vorliegen, bewirken dopaminerge Aktivitäten.

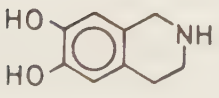


10

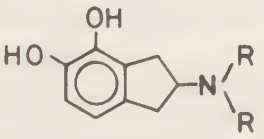


11

Gleichfalls dopaminerge Aktivitäten zeigen das 6,7-Dihydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (**12**) [34)] und 4,5-Dihydroxy-2-aminoindane (**13a**) und (**13b**), wobei das N,N-Dimethyl-Derivat (**13b**) etwa doppelt so wirksam ist wie Verbindung **13a**, wie CANNON [32)] in Untersuchungen zeigte.

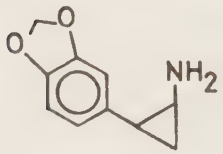


12

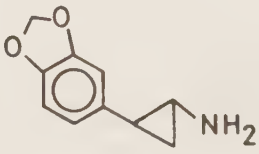


	R
13a	-H
13b	$-CH_3$

Von den beiden isomeren 2-(3,4-Methylendioxyphenyl)-cyclopropylaminen (**14a**) und (**14b**) zeigt nur die trans-Konfiguration dopaminerge Eigenschaften [35].

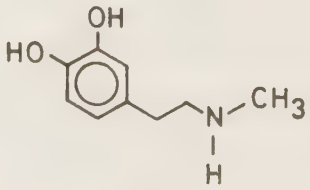


14 a



14 b

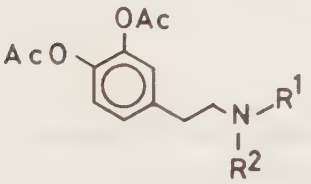
Wie bereits berichtet wurde, kann Dopamin (**3**) die Blut-Hirn-Schranke nicht passieren. Äther- oder Esterbildung an den Hydroxylfunktionen sowie Alkylierung des Stickstoffs sind wichtige Parameter, um die Lipophilie des Moleküls zu erhöhen und einen Übergang in das Zentralnervensystem zu ermöglichen [36), 37), 38)]. So zeigt das Monomethyl-Derivat Epinin (**15**) bei intrastriataler Applikation eine ebenso starke Wirkung wie Dopamin [35), 39)].



15

Weitere Methylierung am Stickstoff führt zu einem Wirkungsverlust [40].

Das O,O-Diacetyl-Derivat (**16a**) des Epinins zeigt peripher appliziert die gleiche Wirkung wie das Catecholamin bei intrastriataler Verabreichung [41].

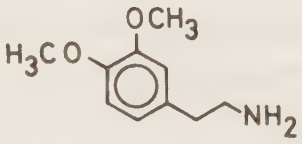


	R^1	R^2
16 a	$-CH_3$	-H
16 b	$-CH_3$	$-CH_3$
16 c	-H	-H

Das N,N-Dimethyl-Derivat (**16b**) zeigt die stärkste Wirkung, während das unsubstituierte Amin (**16c**) nicht wirksam ist. Diese Beobachtungen lassen den Schluß zu, daß sowohl N-Alkylierung als auch O-Acetylierung den Übergang in das Zentralnervensystem ermöglichen.

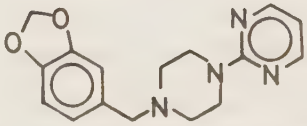
Untersuchungen von BALDESSARINI und Mitarbeitern [42] haben geklärt, daß die Apomorphinester (**6b**) und Dopaminester (**16b**) im Gehirn von Ratten zu Catecholaminen hydrolysiert werden und stimulierend auf Dopaminrezeptoren wirken.

Dopaminantagonistisch hingegen wirkt der Dimethyläther (**17**) des Dopamins [43].



17

Die um ein C-Atom in der Seitenkette verkürzte Verbindung Piribedil (**18**) zeigt unerwartet starke Antiparkinson-wirkung [44].



18

1.3. Problemstellung und Auswahl der Substanzen

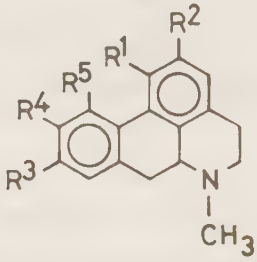
Die vorangegangene Zusammenstellung dopaminerg wirkender Substanzen zeigt, daß die strukturellen Konditionen im wesentlichen im Dihydroxyphenäthylaminteil begründet sind, wenn auch nicht zwingend, wie das Beispiel Piribedil (**18**) zeigt [45].

Die vorliegende Arbeit soll zur Kenntnis der chemischen Struktur und pharmakologischen Wirkung, insbesondere der dopaminergen und ZNS-Wirksamkeit, von dopaminanalogen Strukturen in einigen Naturstoffklassen, den 6α,7-Dehydroaporphinen, dem Brucidin und verschieden substituierten 2-Phenäthyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolinen, beitragen.

Über weitreichende pharmakologische Aktivitäten der Aporphine wird berichtet. So verfügt Isothebain (**19a**) über dämpfende Wirkungen auf das Zentralnervensystem [46].

Apocodein (**19b**) zeigt ähnlich wie Apomorphin (**6a**) emetische Aktivität [27]. Bulbocapnin (**20**) wirkt ebenfalls auf das Zentralnervensystem und verursacht Katatonie, d.h. Erregungs- und Spannungszustände der Muskulatur mit abnormem motorischem Verhalten.

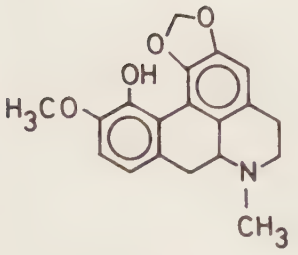
Boldin (**19c**) verfügt über geringe sedative und diuretische sowie antiparasitäre Wirkung [47]. Über antitussive Effekte des Glaucins (**19d**) berichtet BEREZHINSKAYA [48].



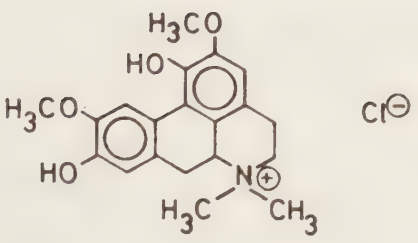
	R^1	R^2	R^3	R^4	R^5
19 a	-OH	$-OCH_3$	-H	-H	$-OCH_3$
19 b	-H	-H	-H	$-OCH_3$	-OH
19 c	$-OCH_3$	-OH	-OH	$-OCH_3$	-H
19 d	$-OCH_3$	$-OCH_3$	-H	$-OCH_3$	$-OCH_3$
19 e	-OH	$-OCH_3$	-H	$-OCH_3$	-OH

Corytuberin (**19e**) wirkt beschleunigend auf die Atmung, und Laurifolin (**21**) zeigt hypotensive Aktivität [49].

Von den beiden optisch aktiven Formen des Apomorphins verfügt nur das (6aR)-Apomorphin über dopaminerge Aktivität [50].

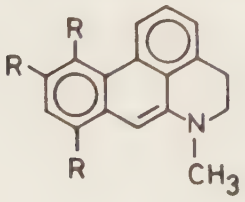


20



21

Es sollte untersucht werden, wie sich entsprechend substituierte optisch inaktive 6α,7-Dehydroaporphine (**22**) pharmakologisch verhalten.

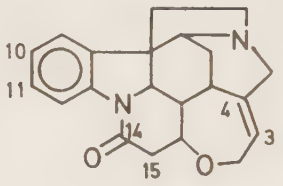


R = -OH, -OAc

22

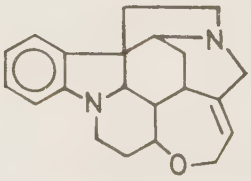
Strychnin (**23**) gehört in die Reihe der Analeptica mit zentralerregendem Effekt. Der Angriff erfolgt bevorzugt im Rückenmark, wo es zu einer extremen Erregbarkeit der Vorderhornzellen kommt. Diese reagieren überschießend auf

Reize aus der Peripherie [51].



23

Strychnidin (**24**) verfügt in seiner pharmakologischen Aktivität über Curarewirkung. KARRER und Mitarbeiter [52] stellten in Untersuchungen fest, daß Strychnidinverbindungen in bezug auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen geeigneter sind als Strychnin- und 3,4-Dihydrostrychninderivate. Die dopaminanaloge Struktur im 10,11-Dimethoxystrychnidin (Brucidin)

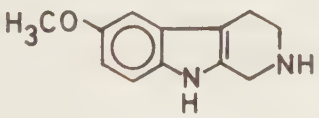


24

sollte durch Ätherspaltung und Acetylierung zu 10,11-Diacetoxystrychnidin verfügbar gemacht werden.

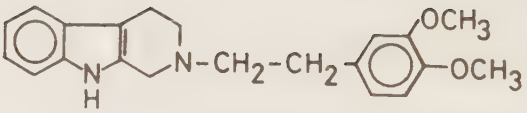
Über sehr verschiedene pharmakologische Aktivitäten in der Reihe der 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline wird in der Literatur berichtet. Im einzelnen wurden hypotensive [53), 54), 55), 56)], monoaminooxidasehemmende [57), 58), 59), 60)], zentral sedierende [61), 62), 63)] sowie antidepressive [64), 65), 66)] Wirkungen beschrieben.

McISAAC und Mitarbeiter [67)] fanden eine Erhöhung des Gehaltes an Serotonin im Gehirn von Mäusen und Ratten durch 6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**25**).



25

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**26**) wird von REHSE und SCHULTE-SIENBECK [68)] als neuroleptikaähnliche Substanz mit Dopamin- und Noradrenalinrezeptoren blockierender Wirkung beschrieben.



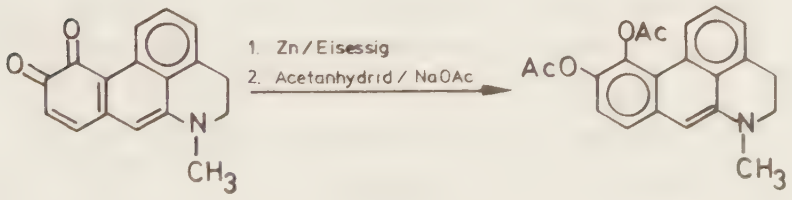
26

Das pharmakologische Verhalten von in 2-Stellung dopaminartig substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen sollte in Abhängigkeit von Methylierung des Indol-Stickstoffs und unterschiedlicher Substitution am C-1 und C-6 untersucht werden.

2. Chemischer Teil

2.1. Synthese von substituierten 6α,7-Dehydroaporphinen

Die Oxidation nichtphenolischer Aporphine zu 6α,7-Dehydroaporphinen mit Jod in Dioxan wird von CAVA und Mitarbeitern [69] beschrieben. An anderer Stelle [70] berichtet derselbe Autor über die Dehydrierung unter milden Bedingungen mit Kaliumpermanganat. LINDE und RAGAB [71] gelang die Synthese von 10,11-Diacetoxy-6α,7-dehydroaporphin (**28**) aus 6-Methyl-5,6-dihydro-4H-dibenzo[de,g]chinolin-8,11-dion (**27**) durch Reduktion in Zink/Eisessig und Acetylierung mit Acetanhydrid/Natriumacetat.



27 **28**

Dehydrierungsversuche an 10,11-Diacetoxyaporphin (**6b**) mit Quecksilber-(II)-chlorid zu Verbindung **28** blieben erfolglos.

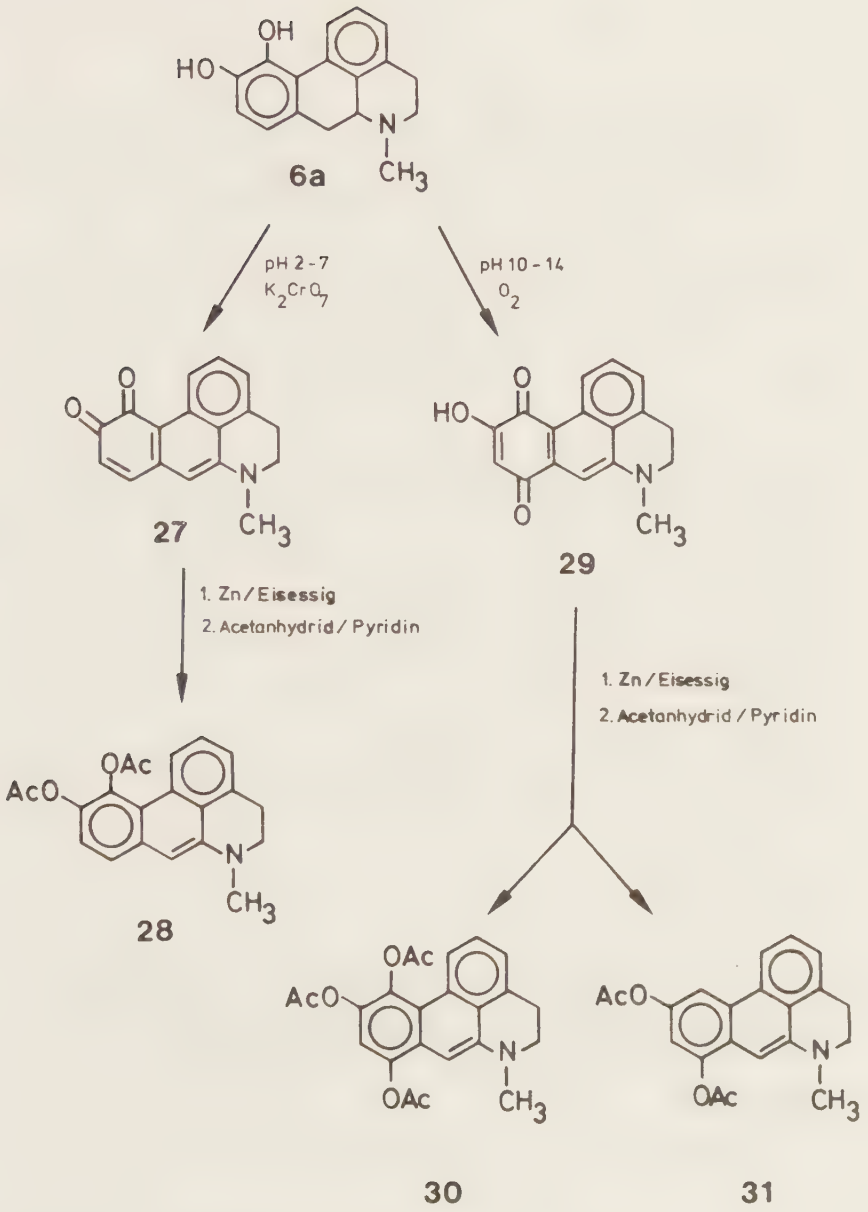
REHSE [72] beschreibt die Darstellung eines 6α,7-Dehydroaporphin-Derivats aus 10-Hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-4H-dibenzo[de,g]chinolin-8,11-dion (**29**).

2.1.1. Synthese der Dehydroaporphine **30** und **31**

Ausgangssubstanz für die Synthese von acetylierten 6α,7-Dehydroaporphinen war das Apomorphin (**6a**). Wie REHSE [72] berichtet hat, entsteht bei der Oxidation von **6a** mit Kaliumdichromat in essigsaurer Lösung ein o-Chinon (**27**), bei der Oxidation mit Sauerstoff in natronalkalischer Lösung ein p-Chinon (**29**).

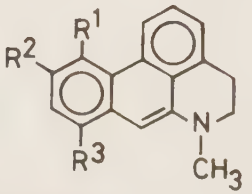
Nach Reduktion der Verbindung **29** mit Zink in Eisessig und Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin ließen sich 8,10,11-Triacetoxy-6α,7-dehydroaporphin (**30**) und 8,10-Diacetoxy-6α,7-dehydroaporphin (**31**) isolieren, wie das Schema auf Seite 19 zeigt.

Als ungewöhnlich darf der Verlust der phenolischen OH-Gruppe am C-11 der intermediär entstehenden Hydrochinonstruktur angesehen werden, was dann zur Diacetoxy-Verbindung **31** führt.



Schema 1: Synthese von 28 , 30 und 31

Während der Acetylierung erfolgte ständiges Einleiten von Stickstoff. Mehrmaliges Umkristallisieren aus Ligroin führte zu einheitlichen Reaktionsprodukten (Tabelle 1).



Nr.	R^1	R^2	R^3	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Estercarbonylbande in cm^{-1} ($CHCl_3$)	Fp. (°C)
30	-Ac	-Ac	-Ac	$C_{23}H_{21}NO_6$ 407	1755	189
31	-H	-Ac	-Ac	$C_{21}H_{19}NO_4$ 349	1755	125

Tabelle 1

Die Isolierung des nichtacetylierten 8,10,11-Trihydroxy-6α,7-dehydroaporphins war nicht möglich, da während der Aufarbeitung sehr schnell wieder Oxidationsprodukte entstanden.

Als Strukturbeweise dienten die Elementaranalyse, die ^{1}H-NMR-, IR- und MS-Spektren.

Die IR-Spektren zeigen die vollständige Acetylierung der phenolischen OH-Gruppen durch das Fehlen entsprechender Banden im Bereich von 3600 - 3200 cm^{-1}.

Am Beispiel des ^{1}H-NMR-Spektrums der Verbindung **30** sei die Zuordnung der Protonen zu den Resonanzsignalen erörtert.

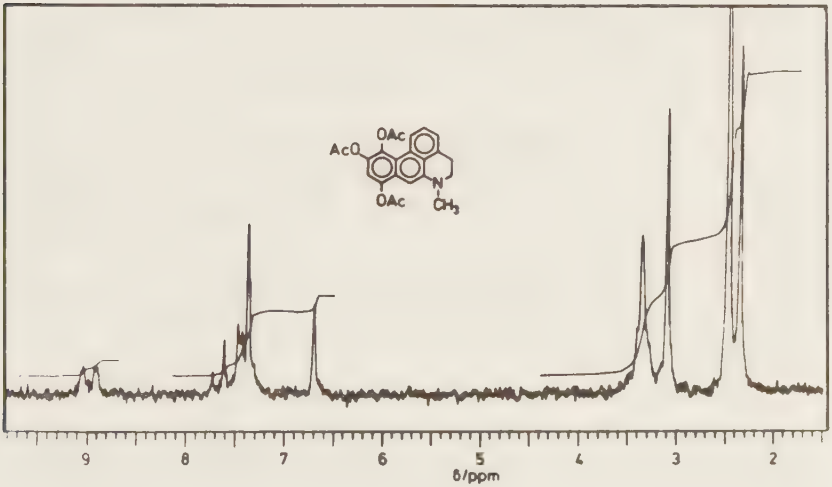


Abbildung 1: ^{1}H-NMR-Spektrum von **30** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Bei 8.98 ppm erscheint das Proton am C-1 als Doppel-Dublett, das dem X-Teil des ABX-Systems der Protonen am C-1, C-2 und C-3 entspricht [73]. Die Kopplungskonstanten von 8 Hz und 1.5 Hz entsprechen einer Kopplung von ortho- bzw. metaständigen Protonen. Die räumliche Nachbarschaft zur Acetoxygruppe am C-11 erklärt die Verschiebung zu niedrigem Feld. Das Multiplett der aromatischen Protonen des AB-Teils im Bereich von 7.1 - 7.75 ppm überlagert das Signal des Protons am C-9. Als Singulett wird bei 6.67 ppm das Proton am C-7 registriert. Eine bisher nicht beobachtete Erscheinung ist der Austausch des Protons am C-7 nach längerem Einwirken von D_2O. Die vier Protonen der beiden benachbarten Methylengruppen des Piperidinringes werden als angespaltenes Singulett bei 3.35 ppm registriert, was näherungsweise einem A_4-System entspricht. Die ungewöhnlich entschirmte N-Methyl-Gruppe, die ein Singulett bei 3.07 ppm zeigt, ist typisch für 6a,7-Dehydroaporphine [74]. Das Integral der Signale bei 2.45 ppm und 2.32 ppm zeigt neun Protonen an, die den drei Acetylgruppen entsprechen.

Das Diacetoxyderivat (**31**) zeigt im aliphatischen Bereich zwischen 2.0 und 3.5 ppm das gleiche Verhalten wie Verbindung **30**. Der aromatische Bereich ist gekennzeichnet

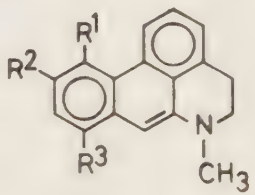
durch eine Verschiebung des Protons am C-1 von etwa 0.7 ppm zu höherem Feld gegenüber Verbindung **30** , was auf das Fehlen der Acetoxygruppe am C-11 zurückzuführen sein sollte und durchaus den Erwartungen für die Lage des Signals des Protons am C-1 in 6α,7-Dehydroaporphinen entspricht [75].
Ein Dublett bei 8.1 ppm mit einer Kopplungskonstanten von 2.5 Hz deutet auf das Proton am C-11, welches mit dem metaständigen Proton am C-9 koppelt, dessen Signal durch die Signale der Protonen am C-2 und C-3 im Bereich von 7.05 - 7.65 ppm überlagert wird.

In Tabelle 2 sind die ^{1}H-NMR-Daten der 6α,7-Dehydroaporphine **30** und **31** zusammengefaßt.

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindung **30** ist in Schema 2 skizziert.

Das Massenspektrum zeigt den erwarteten Molpeak bei m/e 407. Aus dem Molekülion wird nacheinander dreimal Keten eliminiert, was zum Basispeak m/e 281 führt. Durch Registrierung von drei metastabilen Peaks werden diese Übergänge bestätigt (Tabelle 3).

Eliminierung von Wasserstoff und anschließende Abspaltung



Nr.		aromatische Protonen am				-N-CH_2-CH_2-Ar	-NCH_3	-OOCCH_3
		C-1	C-2, C-3 und C-8		C-7			2.45
30	R^1,R^2,R^3= -OOCCH_3	8.98 dd (1) J = 8/1.5 Hz	7.75 - 7.10 m (3)		6.67 s (1)	3.35 s (br.) (4)	3.07 s (3)	s (6) 2.32 s (3)
		C-1	C-2, C-3 und C-8	C-11	C-7			2.42
31	R^1 =-H R^2,R^3= -OOCCH_3	8.35 dd (1) J = 8/1.5 Hz	7.65 - 7.05 m (3)	8.10 d (1) J = 2.5 Hz	6.66 s (1)	3.30 s (br.) (4)	3.02 s (3)	s (3) 2.30 s (3)

Tabelle 2: ^{1}H-NMR-Daten von **30** und **31** (δ/ppm)($CDCl_3$)

von Kohlenmonoxid führt zu einem um 28 ME verminderten Ion bei m/e 252, was durch einen metastabilen Peak bei m/e 226.8 bestätigt wird (Tabelle 3). Abspaltung des Fragments CHO aus m/e 280 führt zu m/e 251 [76]. Neben den Abspaltungen von Keten wird das für Acetylgruppen typische Abbauprodukt m/e 43 beobachtet.

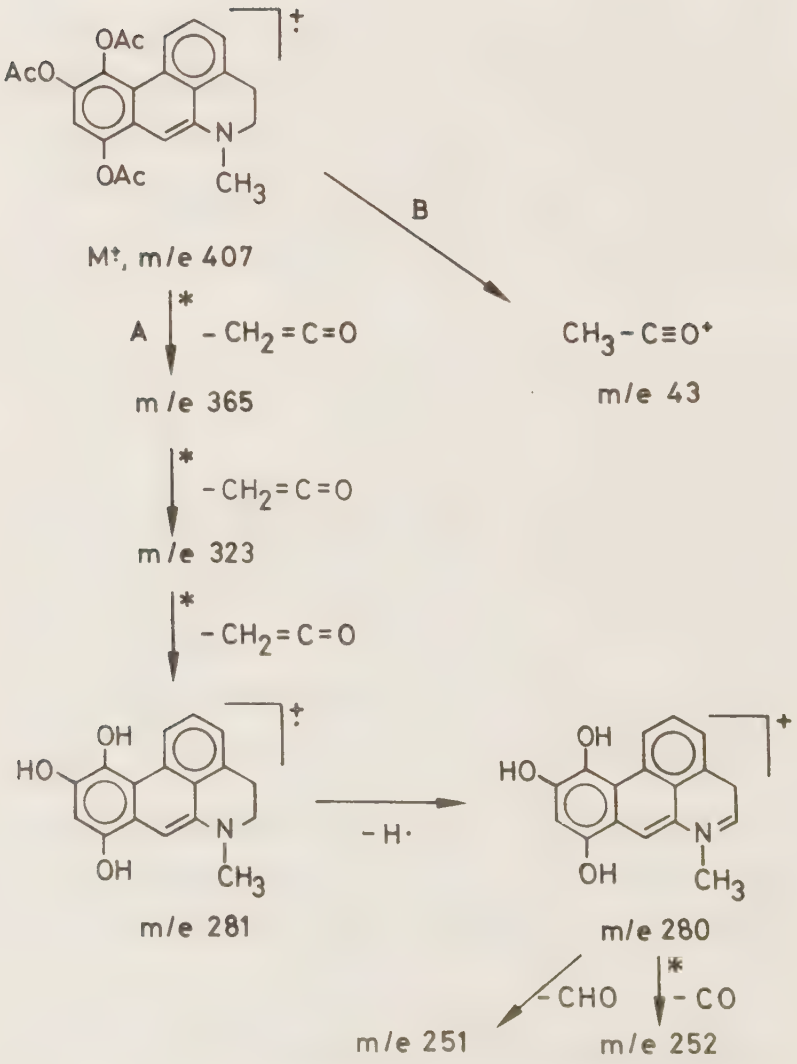
m_1 (m/e)	m_2 (m/e)	m* (ber.)	m* (gef.)
407	365	327.33	327
365	323	285.83	286
323	281	244.46	244
280	252	226.80	227

Tabelle 3: Metastabile Peaks im Massenspektrum von **30**

Tabelle 3: Metastabile Peaks im Massenspektrum von

Das Massenspektrum der Verbindung **31** zeigt analoge Abbauwege, die ebenfalls durch Registrierung metastabiler Peaks für die entsprechenden Fragmentierungen bestätigt werden.

Das 10,11-Diacetoxy-6α,7-dehydroaporphin (**28**) ist zwar



Schema 2: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindung **30**

bereits beschrieben [71], pharmakologische Daten sind aber nicht bekannt. Für die pharmakologische Untersuchung wurde die Verbindung **28** aus 1o,11-Dihydroxy-6α,7-dehydroaporphin durch Acetylierung mit Acetanhydrid/Pyridin hergestellt. Die Isolierung erfolgte nicht säulenchromatographisch, sondern durch Umkristallisation.
Die spektroskopischen Untersuchungsergebnisse bestätigen die Literaturangaben.

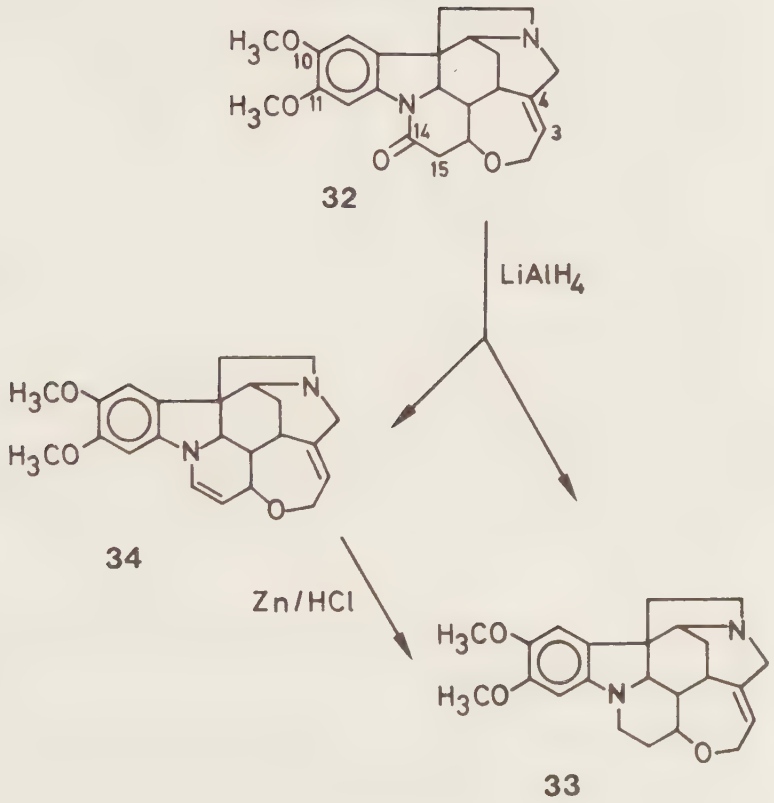
2.2. Synthese von Brucidin

Über die Synthese von Brucidin (**33**) durch elektrolytische Reduktion des Brucins (**32**) haben TAFEL und NAUMANN [77] sowie andere Autoren [78] berichtet. Dieses Verfahren bringt nur geringe Ausbeuten und ist überdies aufwendig.

Bei der Umsetzung von 14,15-Dehydrobrucidin (**34**) mit Zinkstaub in konzentrierter Salzsäure gewannen REES und SMITH [79] Brucidin in guten Ausbeuten.

Während die von KARRER und Mitarbeitern [52] beschriebene Reduktion des Strychnins mit Lithiumaluminiumhydrid zu Strychnidin glatt verläuft, gelangte FINDLAY [80] bei der Anwendung dieser Methode vom Brucin zum 14,15-Dehydrobrucidin (**34**). Die von FINDLAY gemachte Beobachtung konnte nur bedingt bestätigt werden. Vielmehr gelang die Reduktion des Brucins mit Lithiumaluminiumhydrid in Äther zu Brucidin in einem Syntheseschritt, wie im Schema 3 auf Seite 29 beschrieben ist.

Um reines Brucidin zu isolieren, ist es notwendig, die Ätherphase vor der Hydrolyse des überschüssigen Lithiumaluminiumhydrids abzutrennen. Die übliche Aufarbeitung [81]



Schema 3: Synthese von **33** und **34**

Die Bezifferung des Brucidinmoleküls erfolgte gemäß Ring-Index [82].

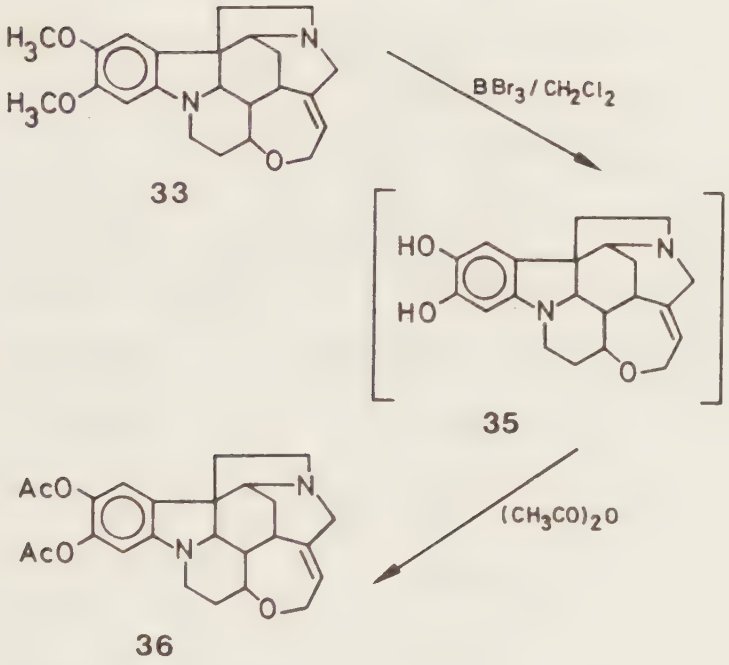
liefert ein Gemisch der Verbindungen **33** und **34**, das durch Umkristallisation nicht zu trennen ist. Schmelzpunkte und spektrale Daten entsprechen den in der Literatur gemachten Angaben [78), 79)].

2.2.1. Synthese von 10,11-Diacetoxystrychnidin (**36**)

Die Methyläthergruppen des Brucidins wurden mit Bortribromid in Methylenchlorid unter Eiskühlung gespalten. Das entstandene Diphenol 10,11-Dihydroxystrychnidin (**35**) wurde ohne Isolierung für die Acetylierung mit Acetanhydrid eingesetzt. Der Ablauf der Umsetzung ist im Schema 4 zusammengefaßt.

Eine Estercarbonylbande bei 1760 cm^{-1} im IR-Spektrum deutet auf Acetylierung hin.

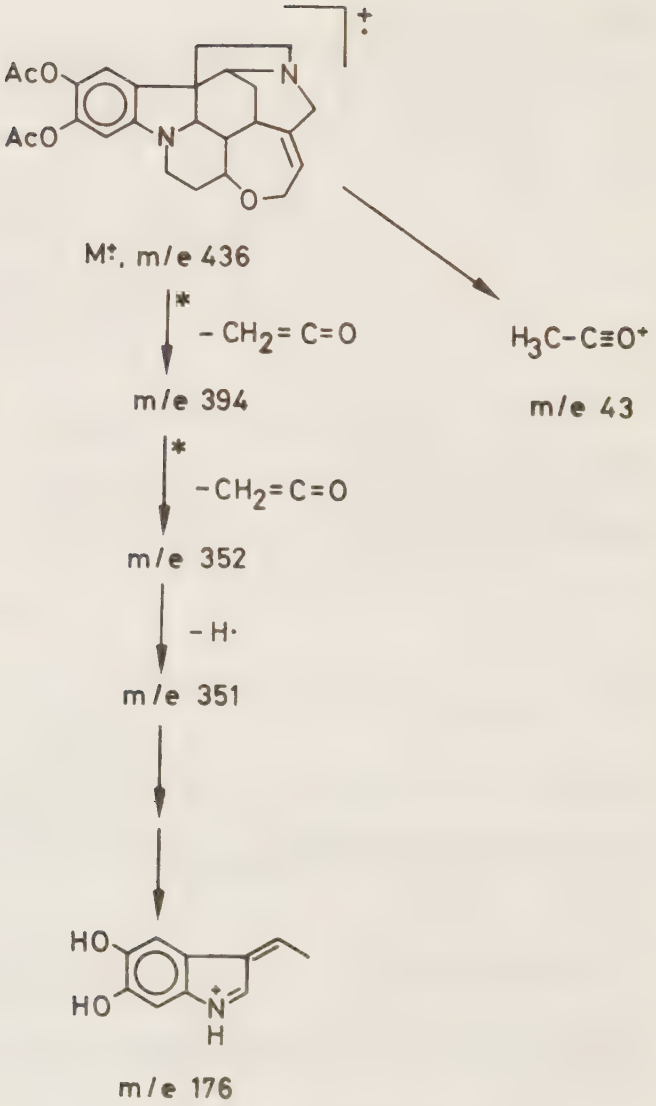
Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigt die vollständige Veresterung durch das Fehlen der Signale für die aromatischen Methoxygruppen bei 3.83 und 3.80 ppm und Registrierung eines Singuletts bei 2.23 ppm für sechs Protonen der Acetylgruppen.
Die aromatischen Protonen am C-9 und C-12 erscheinen bei



Schema 4: Synthese von 36

6.93 und 6.26 ppm und erfahren durch die Nachbarschaft der Acetoxygruppen eine Verschiebung von 0.2 - 0.3 ppm zu tieferem Feld gegenüber dem Brucidin.

Im Massenspektrum wird der erwartete Molpeak bei m/e 436 registriert. Aus dem Molekülion wird nacheinander zweimal Keten eliminiert, was zum Basispeak m/e 352 führt.



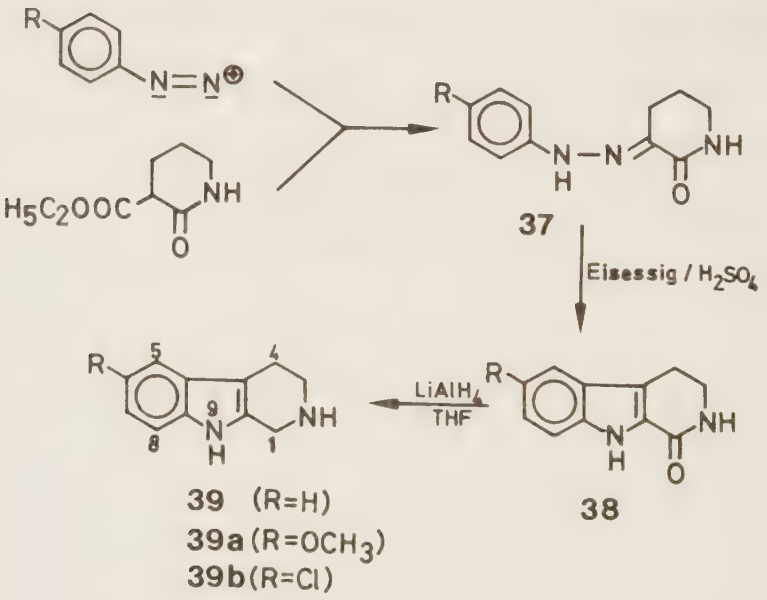
Schema 5: Massenspektrometrischer Abbau von 36

Diese Übergänge werden durch Registrierung von metastabilen Peaks bei m/e 356 (ber. 356.04) und m/e 314 (ber. 314.47) bestätigt.

H-Eliminierung aus dem Basispeak führt zum Fragment m/e 351. Ein zum Abbau des Brucins [83] analog formuliertes Bruchstück mit m/e 176 mit einer relativen Intensität von 23 % könnte durch mehrere Abbauschritte enstanden sein.

2.3. Synthese von 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin

Über Synthesen und Eigenschaften von Carbolinen und insbesondere von 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen berichten ABRAMOVITCH und SPENSER [84]. Aufgrund leicht zugänglicher Ausgangssubstanzen wurde nach dem von ABRAMOVITCH und



Schema 6: Synthese von **39** , **39a** und **39b**

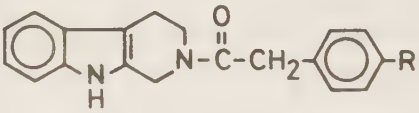
SHAPIRO [85] in einer Modifikation [86] beschriebenen Verfahren vorgegangen. In einer Japp-Klingemann-Reaktion entsteht aus Benzoldiazoniumchlorid und 2-Piperidon-3-carbonsäureäthylester das 2,3-Dioxopiperidin-3-phenylhydrazon (**37**). Verbindung **37** cyclisiert analog der Indolsynthese nach FISCHER in Eisessig/Schwefelsäure zu 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-1-on (**38**). Die Reduktion von **38** zu 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin (**39**) erfolgte mit Lithiumaluminiumhydrid in siedendem Tetrahydrofuran. Die Synthese von 6-substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen gelang aus entsprechend substituierten Anilinen nach der angegebenen Vorschrift [86].

2.3.1. Synthese von 2-acylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen

Die Darstellung 2-alkylierter Tetrahydro-ß-carboline gelingt durch Umsetzung von Alkylhalogeniden mit dem Amin [87] oder durch Acylierung des Amins mit den entsprechenden Säurechloriden [88] und anschließende Reduktion der Säureamide.
Da bei der Synthese mit substituierten Phenäthylhalogeniden keine guten Ausbeuten zu erreichen waren und

überdies die Darstellung derselben aus vorhandenen Säuren zwei Reaktionsschritte erforderte, wurde der Weg über die Säureamide gewählt.

Nach dieser Methode wurden in siedendem Benzol unter Zusatz von Natriumcarbonat die Verbindungen **40** und **41** hergestellt (Tabelle 4).



Nr.	R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Amidbande in cm^{-1} (KBr)	Fp. (^{o}C)
40	-Cl	$C_{19}H_{17}ClN_2O$ 324/326	1630 s 1640	220
41	$-OCH_3$	$C_{20}H_{20}N_2O_2$ 320	1630 s 1640	176

Tabelle 4

Als Strukturbeweise dienten Elementaranalysen sowie ^{1}H-NMR-, IR- und Massenspektren.

Die Infrarotspektren der Verbindungen **40** und **41** zeigen deutlich Amidbanden bei 1630 cm^{-1} mit einer Schulter bei 1640 cm^{-1} (Tabelle 4).

Am Beispiel des ^{1}H-NMR-Spektrums der Verbindung **41** soll die Zuordnung der Protonen zu den Resonanzsignalen erläutert werden.

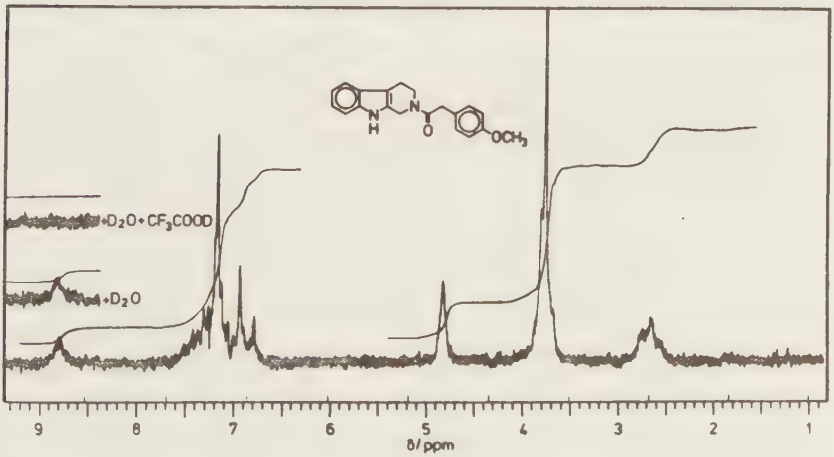


Abbildung 2: ^{1}H-NMR-Spektrum von **41** in $CDCl_3$ (60 MHz)

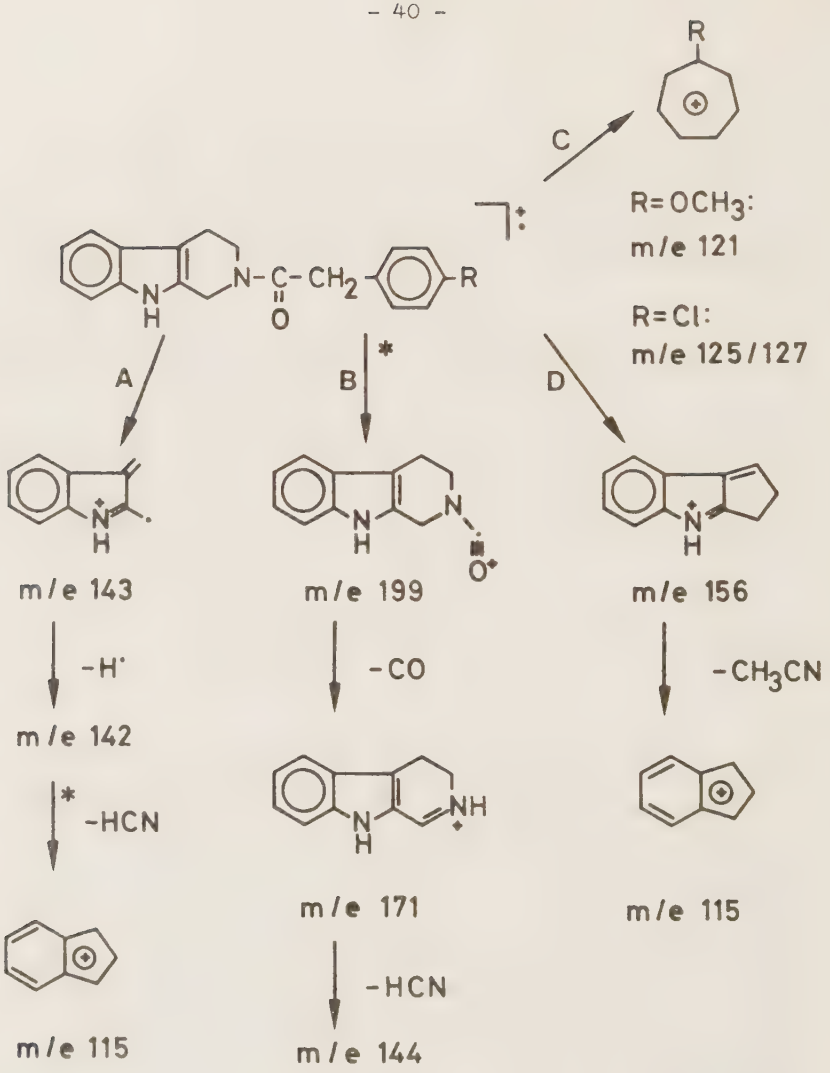
Bei 2.65 ppm erscheinen die Protonen am C-4 als angespaltenes, breites Triplett. Dieses Signal steht für den X-Teil eines A_2X_2-Systems der Protonen am C-3 und C-4 [68]. Wahrscheinlich ist das erwartete scharfe Triplett durch homoallylische Kopplungen weiter aufgespalten. Für diese Annahme spricht auch das angespaltene Singulett der Protonen am C-1. Für die Signale zwischen 3.6 und 3.9 ppm werden vom Integral sieben Protonen registriert. Ein scharfes Singulett bei 3.75 ppm kann der aromatischen Methoxygruppe zugeordnet werden. Ein weiteres scharfes Singulett bei 3.79 ppm zeigt die beiden Methylenprotonen zwischen Carbonylfunktion und Aromaten an. Der als Triplett erwartete A-Teil des A_2X_2-Systems erscheint bei 3.75 ppm und wird zum Teil von den Signalen der Methoxy- und Methylengruppe überlagert. Dem breiten Singulett bei 4.8 ppm sind die Protonen am C-1 zuzuordnen. Die Verbreiterung dieses Signals ist auch am unsubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin zu beobachten. Für die acht aromatischen Protonen wird bei 6.7 - 7.5 ppm ein Multiplett registriert. Das gegen D_2O austauschbare Proton am N-9 erscheint als breites Singulett bei 8.76 ppm. In DMSO-d_6 aufgenommene ^{1}H-NMR-Spektren zeigen für dasselbe Proton eine Verschiebung von etwa 2 ppm zu tieferem Feld. So erscheint zum Beispiel für Verbindung **40** das Signal für das Proton am N-9 bei 10.83 ppm.

Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten der Säureamide **40** und **41** sind in Tabelle 5 zusammengefaßt.

Nr.	Protonen am				
	C-1	C-3	C-4	$-OCH_3$	$-CO-CH_2-$
40 DMSO-d_6	4.72 s (2)	3.83 t (br.) (2)	2.68 t (br.) (2)	-	3.85 s (2)
41 $CDCl_3$	4.8 s (2)	3.75 t (br.) (2)	2.65 t (br.) (2)	3.75 s (3)	3.79 s (2)

Tabelle 5: ^{1}H-NMR-Daten von **40** und **41** (δ/ppm)

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **40** und **41** ist gekennzeichnet durch eine bevorzugte Retro-Diels-Alder-Fragmentierung, die jeweils zum Basispeak m/e 143 führt (Schema 7, Abbauweg A). Einen analogen Abbau haben AGURELL und Mitarbeiter [89] für 1-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin formuliert. H-Eliminierung aus dem Basispeak und anschließende Abspaltung von HCN führen zum Benzocyclopentadienylkation bei m/e 115. Der Übergang von m/e 142 zu m/e 115 wird durch die Registrierung eines metastabilen Peaks bei m/e 93 (ber. 93.13) bestätigt.



Schema 7: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen **40** und **41**

Durch Oniumspaltung (Schema 7, Abbauweg B), die bei Verbindung **40** durch einen metastabilen Peak bei m/e 122 (ber. 122.22) gesichert ist, und anschließende Eliminierung von Kohlenmonoxid entstehen die Peaks bei m/e 199 und m/e 171. Weitere Abspaltung von HCN aus m/e 171 führt zum Peak m/e 144 [90]. Mehrmalige Abspaltung von Wasserstoff aus m/e 171 sollte zu den Fragmenten m/e 170 und m/e 169 führen.

Durch Spaltung an der aktivierten Benzylbindung, wobei die positive Ladung im aromatischen Ring verbleibt, entsteht ein substituiertes Tropyliumion (Schema 7, Abbauweg C).

H-Wanderung vom C-4 zum C-1 und anschließende Umlagerung führen zum Fragment m/e 156 (Abbauweg D), aus dem durch Abspaltung von Methylcyanid m/e 115 entsteht [90].

Die Entstehung des Peaks m/e 171 könnte auch durch direkte Amidspaltung, wobei die positive Ladung am Carbolin verbleibt, erklärt werden [91]. Ein metastabiler Peak bei m/e 90 (ber. 90.12) bestätigt diese Möglichkeit bei Verbindung **40**.
Der Abbauweg, der zum Fragment m/e 212 führen könnte, soll in Kapitel 2.3.2. erläutert werden.

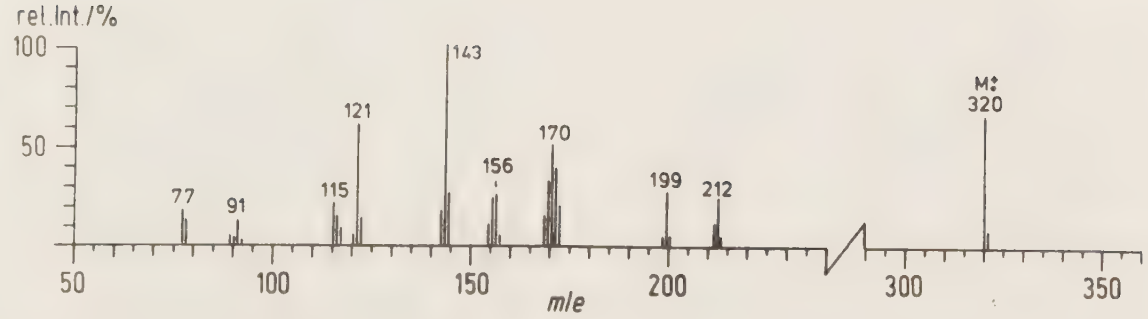


Abbildung 3: Massenspektrum von **41**

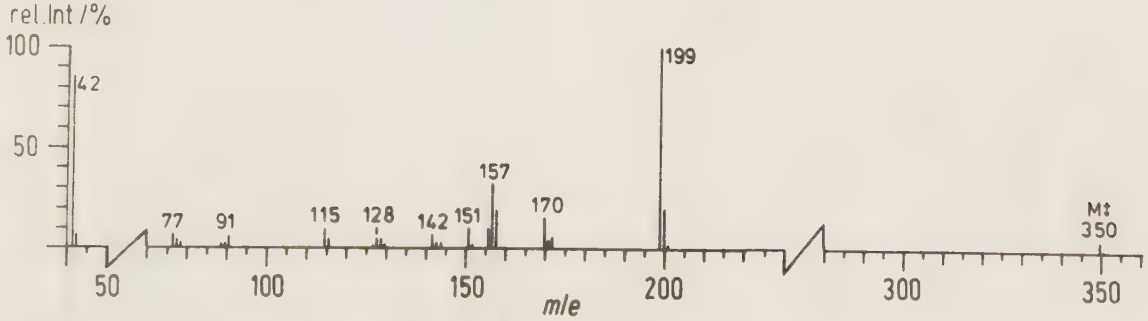


Abbildung 6: Massenspektrum von **48**

Eine Zusammenstellung der wichtigsten Fragmente mit den entsprechenden relativen Intensitäten zeigt Tabelle 6.

Nr.	m/e	199	171	144	143	142	115
40	rel. %	18	32	29	100	16	21
41	rel. %	27	39	26	100	17	20

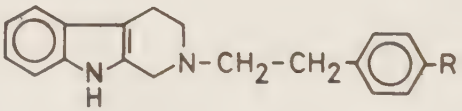
Tabelle 6: Relative Intensität der wichtigsten Fragmente der Verbindung **40** und **41**

Das Massenspektrum von Verbindung **41** ist als Beispiel für die diskutierten massenspektrometrischen Abbauten abgebildet (Abbildung 3).

2.3.1.1. Reduktion der Säureamide zu 2-alkylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen

Die Säureamide **40** und **41** wurden in Tetrahydrofuran mit Lithiumaluminiumhydrid zu den Aminen **42** und **43** reduziert (Tabelle 7). Die Reaktionszeit betrug in der Siedehitze

etwa zwei Stunden, bei Zimmertemperatur etwa zehn Stunden.



Nr.	R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. (°C)
42	-Cl	$C_{19}H_{19}ClN_2$ 310/312	175
43	$-OCH_3$	$C_{20}H_{22}N_2O$ 306	176

Tabelle 7

Zum Beweis für die strukturellen Veränderungen dienten IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen.

Durch die IR-Spektren wird die vollständige Reduktion durch das Fehlen der Amidbande bestätigt.

Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten sind in Tabelle 8 zusammengefaßt.

Nr.	Protonen am		$-OCH_3$	$-N-CH_2-CH_2-Ar$
	C-1	C-3 und C-4		
42	3.62 s (2)	2.82 s (br.) (4)	-	2.6 - 3.0 m (4)
43	3.63 s (2)	2.8 s (br.) (4)	3.77 s (3)	2.6 - 3.0 m (4)

Tabelle 8: ^{1}H-NMR-Daten von **42** und **43** (δ/ppm) ($CDCl_3$)

Die Reduktion der Säureamidgruppe bewirkt einen Übergang des A_2B_2-Systems der Protonen am C-3 und C-4 des unsubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolins zu einem näherungsweisen A_4-System, dessen breites Singulett bei 2.8 ppm registriert wird (Abbildung 4). Überlagert wird dieses Singulett durch die Signale der beiden Methylengruppen der Seitenkette, die durch die Nachbarschaft zum Stickstoff einerseits und zum Aromaten andererseits über ähnliche chemische Verschiebungen verfügen. Bezüglich der Protonen am C-1 ist der Übergang vom Amid zum Amin durch eine

Verschiebung von etwa 1 ppm zu höherem Feld gekennzeichnet. Ebenfalls eine Verschiebung zu höherem Feld von etwa 1 ppm erfährt das Proton am N-9, so daß das breite Singulett bei 7.82 ppm (Verbindung **42**) registriert wird.
Die Lage der Signale für die aromatischen Protonen ist vergleichbar mit denen der Amide **40** und **41** .

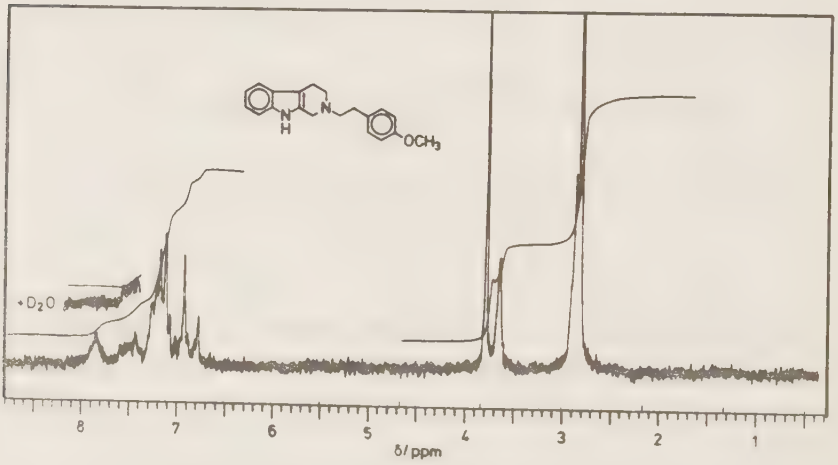
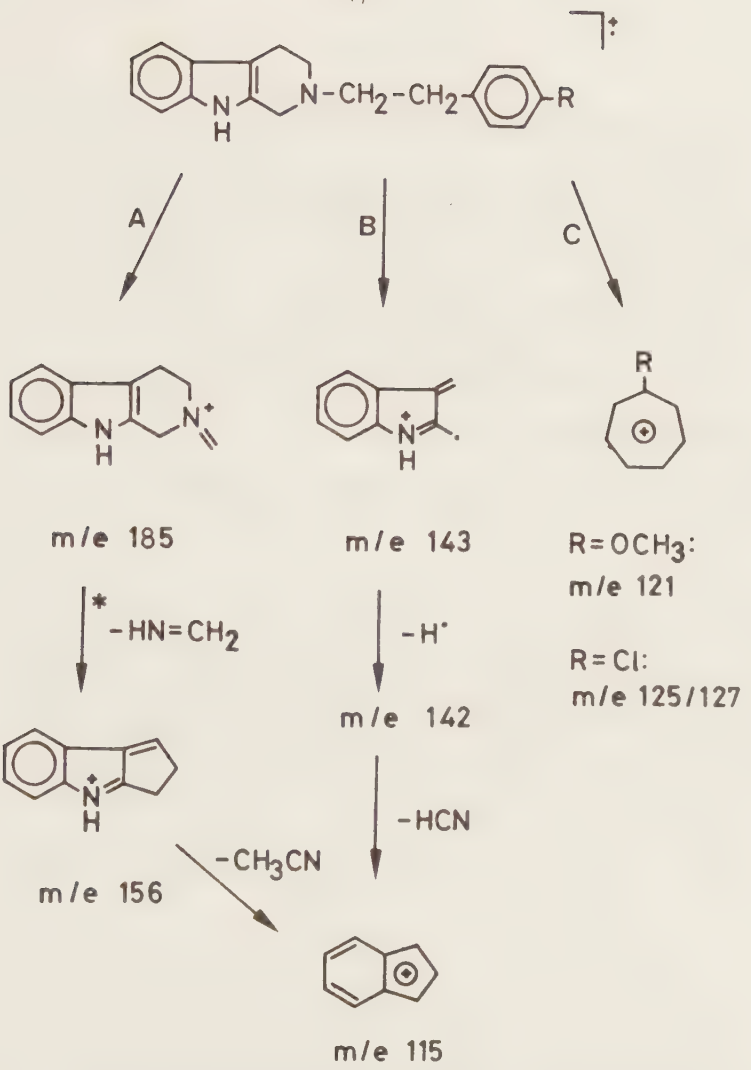


Abbildung 4: ^{1}H-NMR-Spektrum von **43** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Den massenspektrometrischen Abbau der Amine **42** und **43** zeigt das Schema 8.



Schema 8: Massenspektrometrischer Abbau der Verbindungen 42 und 43

Der bevorzugte Abbauweg führt über eine Oniumspaltung (Abbauweg A) zum Basispeak m/e 185. H-Wanderung vom C-4 zum C-1, Umlagerung und Eliminierung von Methylenimin führen zu einem um 29 MZ verminderten Ion bei m/e 156, was durch einen metastabilen Peak bei 131.5 (ber. 131.54) bestätigt wird. COUTTS und Mitarbeiter [90] haben für 1-Alkyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carboline einen analogen Abbauweg formuliert. Durch Abspaltung von Methylcyanid aus dem Fragment m/e 156 entsteht das Benzocyclopentadienylkation mit m/e 115.

Nr.	m/e	185	156	143	142	115
42	rel. %	100	65	31	5	7
43	rel. %	100	82	31	7	10

Tabelle 9: Relative Intensität der wichtigsten Fragmente der Verbindungen **42** und **43**

Die bei den Amiden **40** und **41** bevorzugte Retro-Diels-Alder-Fragmentierung, die auch hier zum Ion m/e 143 führt (Abbauweg B), spielt bei den Aminen nicht mehr

die dominierende Rolle (rel. Int. 31 %).

Der Abbauweg C zeigt die Fragmentierung zu substituierten Tropyliumionen.

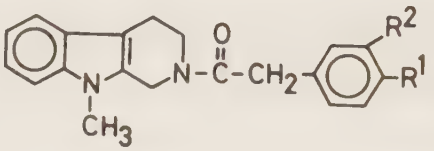
Eine Zusammenfassung wichtiger Fragmente mit den entsprechenden relativen Intensitäten zeigt Tabelle 9.

2.3.2. Synthese von 2-acylierten 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolinen

Die Synthese von 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin erfolgte nach einer von ABRAMOVITCH und SHAPIRO [92] gegebenen Vorschrift aus 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-1-on (**38**) und Dimethylsulfat. Anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran führt in guten Ausbeuten zum Amin.

Für die Synthese 2-acylierter 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carboline wurde analog zur Vorschrift von ASHAN und LINELL [88] das Tetrahydro-ß-carbolin mit entsprechend substituierten Säurechloriden umgesetzt.

Nach dieser Methode wurden in siedendem Benzol, unter Zusatz wasserfreien Natriumcarbonats, die Verbindungen **44, 45** und **46** synthetisiert (Tabelle 10).



Nr.	R^1	R^2	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Amidbande in cm^{-1}	Fp. (^oC)
44	-Cl	-H	$C_{20}H_{19}ClN_2O$ 338/340	1625 ($CHCl_3$) s 1640	165
45	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ 364	1630 ($CHCl_3$) s 1640	121
46	$-OCH_3$	-H	$C_{21}H_{22}N_2O_2$ 334	1635 (KBr) s 1645	155

Tabelle 10

Als Strukturbeweise dienten Elementaranalysen sowie ^{1}H-NMR-, IR- und Massenspektren.

Die IR-Spektren der Verbindungen **44**, **45** und **46** zeigen Amidbanden im Bereich von 1625 - 1635 cm^{-1}.

Nr.	Protonen am C-1	C-3	C-4	$-OCH_3$	$-CO-CH_2-$
44 $CDCl_3$	4.77 s (2)	3.7 t (br.) (2)	2.65 t (br.) (2)	-	3.77 s (2)
45 DMSO-d_6	4.77 s (2)	3.7 t (br.) (2)	2.65 t (br.) (2)	3.71 s (6)	3.79 s (2)
46 $CDCl_3$	4.82 s (2)	3.7 t (br.) (2)	2.65 t (br.) (2)	3.77 s (3)	3.81 s (2)

Tabelle 11: ^{1}H-NMR-Daten von **44**, **45** und **46** (δ/ppm)

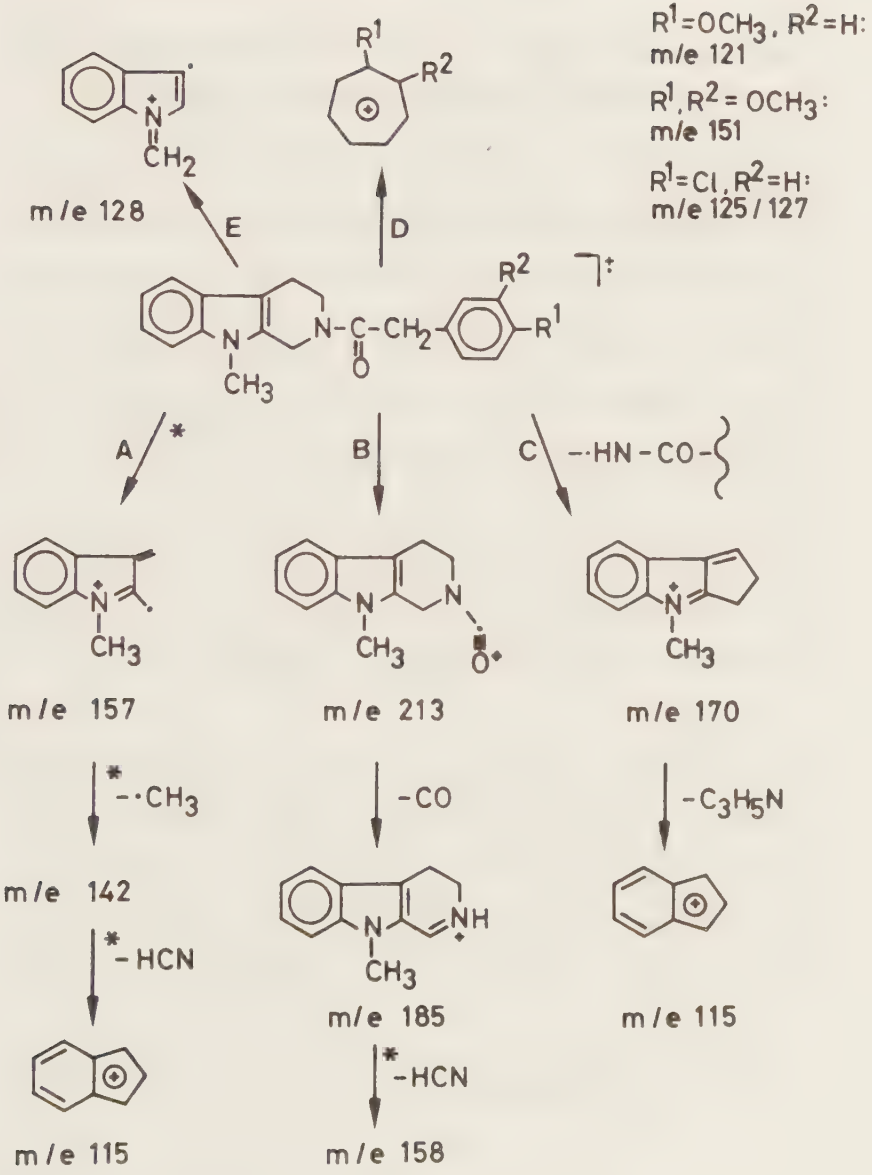
Die Protonen der Verbindungen **44**, **45** und **46** zeigen in den ^{1}H-NMR-Spektren ähnliche Signallagen wie die analogen nichtmethylierten Verbindungen **40** und **41** (siehe Kapitel

2.3.1.). Die Singuletts der drei Protonen der Methylgruppe am Indol-Stickstoff erscheinen bei etwa 3.6 ppm.

Eine Zusammenfassung der wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten zeigt die Tabelle 11.

Der massenspektrometrische Abbau der Verbindungen **44**, **45** und **46** ist dem der Säureamide **40** und **41** weitgehend analog. Dennoch soll auf einige Besonderheiten im Abbau der 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carboline eingegangen werden. Bevorzugte Fragmentierung ist eine Retro-Diels-Alder-Spaltung, die zum Basispeak m/e 157 (m* bei 73, ber. 72.92) führt, aus dem nacheinander ein Methylradikal und HCN abgespalten werden, was durch metastabile Peaks bei m/e 128.4 (ber. 128.43) und m/e 91 (ber. 91.19) bestätigt wird (Schema 9, Abbauweg A). Die Oniumspaltung verläuft analog zu **40** und **41**, die Peaks der entsprechenden Fragmente liegen um 14 MZ höher (Abbauweg B).

H-Wanderung vom C-4 zum C-1 und anschließende Umlagerung führen zum Fragment m/e 170 (Abbauweg C), aus dem durch Abspaltung von C_3H_5N m/e 115 entstehen sollte.
Die durch Tropylium-Spaltung entstehenden Ionen werden bei den erwarteten Masseneinheiten registriert (Abbauweg D).



Schema 9: Massenspektrometrischer Abbau von **44**, **45** und **46**

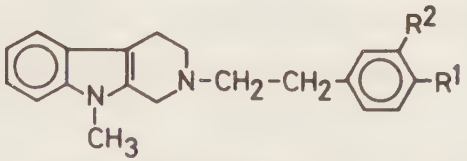
Dem Ion mit der Masse m/e 128 könnte die nach AUDETTE [93] formulierte Struktur zukommen (Abbauweg E). Eine Fragmentierung, auf die bereits bei den Amiden **40** und **41** hingewiesen wurde, ist die Abspaltung des substituierten Aromaten als Neutralteil aus dem Molpeak, was zum Fragment m/e 226 führt. Dieses Signal erscheint je nach Substitutionsmuster des Aromaten mit unterschiedlicher relativer Intensität. So wird eine Abnahme der Intensität von Dimethoxy- (20 %) und Methoxy- (10 %) zur Chlorsubstitution (weniger als 1 %) beobachtet. Im übrigen ist dieser Übergang bei den Verbindungen **45** und **46** durch metastabile Peaks bei m/e 140 (ber. 140.31) bzw. m/e 153 (ber. 152.92) bestätigt. Ein metastabiler Peak bei m/e 224 (ber. 224.00) stützt den Übergang von m/e 226 durch H-Elimination zu m/e 225 (siehe **Schema** 11, Abbauweg D).

Nr.	m/e	226	213	185	170	158	157	142	128	115
44	rel. %	0.5	12	21	17	26	100	10	9	17
45	rel. %	20	16	30	19	27	100	11	8	14
46	rel. %	10	13	23	18	26	100	13	9	18

Tabelle 12: Relative Intensität der wichtigsten Fragmente der Verbindungen **44**, **45** und **46**

2.3.2.1. Reduktion der Säureamide zu 2-alkylierten 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolinen

Die Synthese der Amine **47** , **48** und **49** (Tabelle 13) erfolgte durch Reduktion der Säureamide **44** , **45** und **46** mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei einer Reaktionszeit von zwei Stunden in der Siedehitze.



Nr.	R^1	R^2	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. (°C)
47	-Cl	-H	$C_{20}H_{21}ClN_2$ 324/326	125
48	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$C_{22}H_{26}N_2O_2$ 350	108
49	$-OCH_3$	-H	$C_{21}H_{24}N_2O$ 320	127

Tabelle 13

Zum Beweis für die strukturellen Veränderungen dienten Elementaranalysen, IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren.

Die Reduktion der Säureamide wird durch das Fehlen der Amidbanden in den IR-Spektren bestätigt.

Nr.	Protonen am C-1	Protonen am C-3 und C-4	$-OCH_3$	$-N-CH_2-CH_2-Ar$	$-NCH_3$
47	3.69 s (2)	2.85 s (4)	-	2.85 s (4)	3.5 s (3)
48	3.76 s (2)	2.9 s (4)	3.85 s (3) 3.86 s (3)	2.9 s (4)	3.58 s (3)
49	3.72 s (2)	2.85 s (4)	3.73 s (3)	2.85 s (4)	3.52 s (3)

Tabelle 14: ^{1}H-NMR-Daten von **47** , **48** und **49** (δ/ppm) ($CDCl_3$)

Die Signallagen der Protonen der Verbindungen **47** , **48** und **49** unterscheiden sich nur unwesentlich von denen der Verbindungen **42** und **43** (siehe Kapitel 2.3.1.1.).

Bei etwa 3.5 ppm erscheint das Singulett der Protonen der Methylgruppe am N-9. Die Protonen am C-3 und C-4 sowie die Protonen der beiden Methylengruppen der Seitenkette erscheinen als Singulett bei etwa 2.9 ppm.

Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Signale sind in Tabelle 14 zusammengefaßt.

Ergänzend ist das ^{1}H-NMR-Spektrum von Verbindung **48** in Abbildung 5 angegeben.

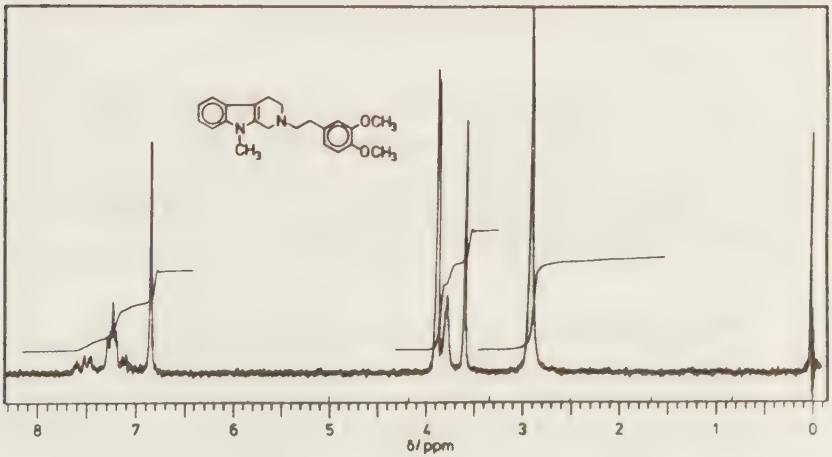


Abbildung 5: ^{1}H-NMR-Spektrum von **48** in $CDCl_3$ (60 MHz)

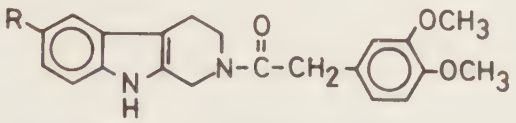
Der massenspektrometrische Abbau der Amine **47 - 49** (Verbindung **48** ist in Abbildung 6, Seite 42, dargestellt) verläuft im Carbolin-Teil analog zu den Amiden **44 - 46** (Schema 9, Abbauweg A, C, E). Ebenfalls wie bei den Amiden entstehen die entsprechend substituierten Tropyliumionen. Bevorzugte Fragmentierung ist die Oniumspaltung, die in allen Verbindungen zum Basispeak m/e 199 führt. Ein für Amine charakteristisches Fragment $C_2H_4\overline{N}^{+}$ mit m/e 42 ist außerdem zu beobachten.

2.3.3. Synthese 6-substituierter und 2-acylierter 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline

Die Darstellung 6-substituierter 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline erfolgte aus para-substituiertem Anilin und 2-Piperidon-3-carbonsäureäthylester und anschließender Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid [86].

Durch Umsetzung der Amine mit 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid erfolgte Acylierung am N-2 (Tabelle 15).

Die Strukturen ließen sich durch Elementaranalysen sowie IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren sichern.



Nr.	R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Amidbande in cm^{-1} (KBr)	Fp. (°C)
50	$-OCH_3$	$C_{22}H_{24}N_2O_4$ 380	1630 s 1640	182
51	-Cl	$C_{21}H_{21}ClN_2O_3$ 384/386	1605 s 1625	164

Tabelle 15

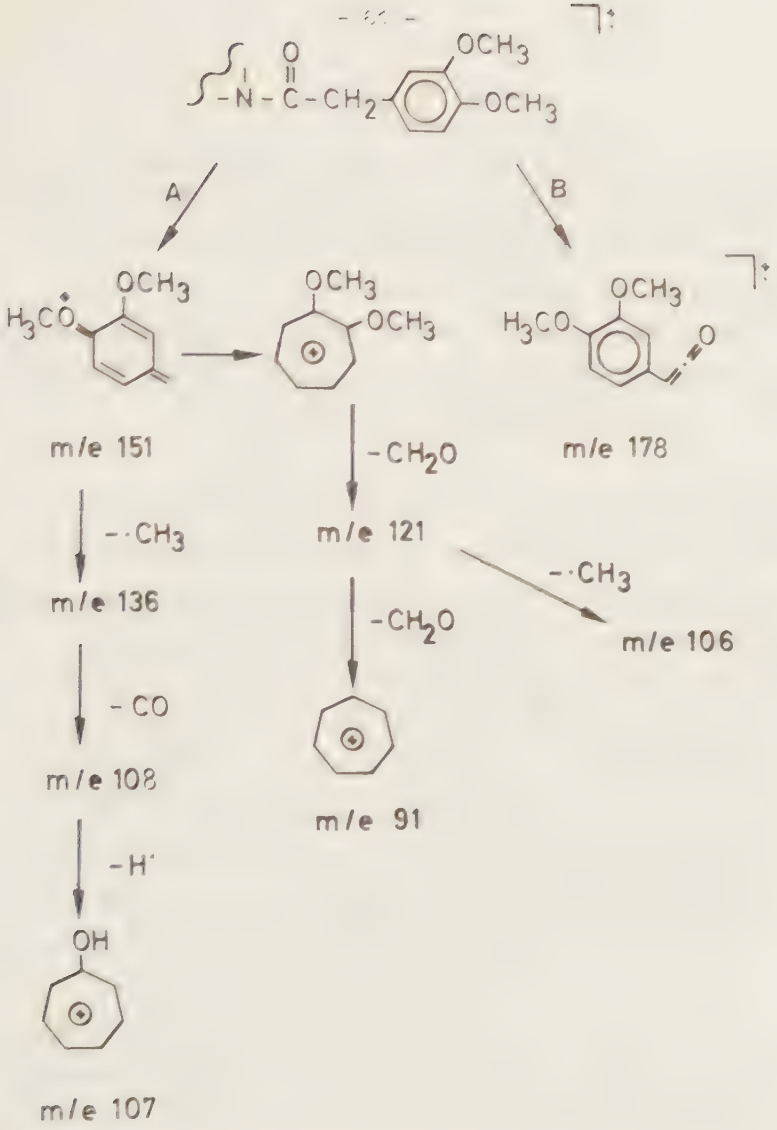
Die IR-Spektren bestätigen die Amidstruktur durch entsprechende Banden bei 1630 cm^{-1} (**50**) und 1605 cm^{-1} (**51**).

Die Lage der wichtigsten aromatischen ^{1}H-NMR-Signale ist in Tabelle 16 aufgeführt. Im nichtaromatischen Teil entsprechen die Spektren weitgehend denen der Säureamide **40** und **41** (siehe Tabelle 5).

Nr.	arom. Protonen am		
	C-5	C-7	C-8
50	6.9 d (1) (J=2.5Hz)	6.67 dd (1) (J=8/2.5Hz)	7.2 d (1) (J=8Hz)
51	7.38 d (1) (J=2Hz)	7.01 dd (1) (J=8/2Hz)	7.33 d (1) (J=8Hz)

Tabelle 16: ^{1}H-NMR-Daten von **50** und **51** (δ/ppm) (DMSO-d_6)

Im aromatischen Bereich zwischen 6.5 und 7.3 ppm sind die erwarteten Verschiebungen und Kopplungskonstanten zu erkennen. Für Verbindung **50** wird das Proton am C-7 als Doppel-Dublett bei 6.67 ppm mit Kopplungskonstanten von 8 und 2.5 Hz registriert. Das Proton am C-5 erscheint mit J = 2.5 Hz bei 6.9 ppm, während 8-H mit 8 Hz bei 7.2 ppm angezeigt wird. Die drei aromatischen Protonen der Seitenkette erscheinen annähernd als Singulett bei 6.85 ppm und überlagern zum Teil das Signal von 5-H. Eine Zuordnung ist aber anhand von Vergleichsspektren möglich. Im ^{1}H-NMR-Spektrum von **51** ist gegenüber **50** für das Proton am C-5 eine Verschiebung zu tieferem Feld von etwa 0.5 ppm zu beobachten, was ziemlich genau den Erwartungen entspricht,

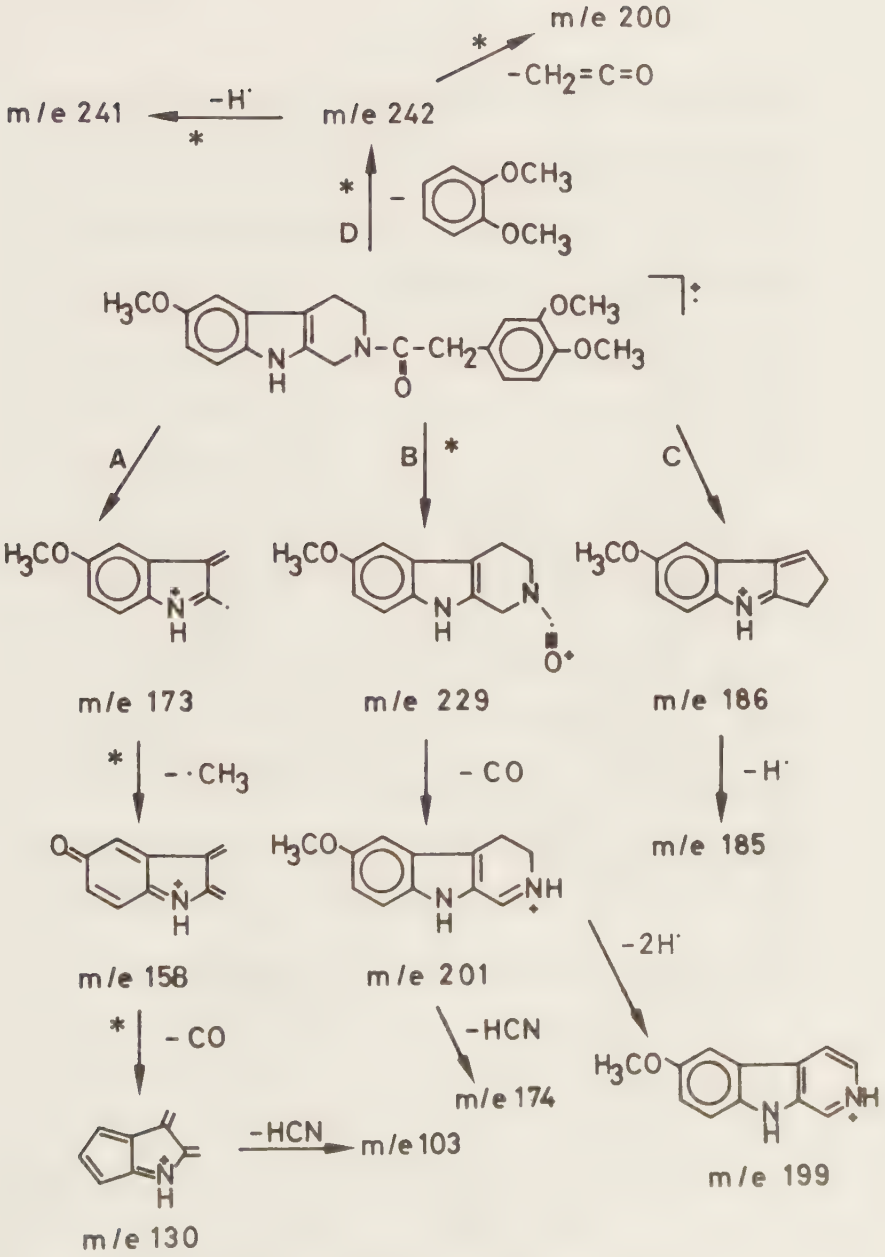


Schema 10: Massenspektrometrischer Abbau des 3,4-Dimethoxyphenylacetyl-Substituenten

wenn man von der Annahme ausgeht, daß sich an mehrfach substituierten Aromaten die Einflüsse der Substituenten annähernd additiv verhalten [94]. Unter der gleichen Voraussetzung ist die Verschiebung von 7-H um 0.34 ppm zu tieferem Feld zu verstehen, so daß dessen Doppel-Dublett bei 7.01 ppm registriert wird. Das Proton am C-8 erscheint bei 7.33 ppm als Dublett mit J = 8 Hz.

Der massenspektrometrische Abbau der Amide **50** und **51** zeichnet sich durch einige Besonderheiten gegenüber bisher diskutierten Fragmentierungen bei analogen Verbindungen aus. So führt die Retro-Diels-Alder-Spaltung zwar bei **50** zum Basispeak m/e 173 (Schema 11, Abbauweg A), jedoch erscheint der Peak m/e 151, der durch Tropylium-Spaltung (Schema 10) entsteht, mit einer relativen Intensität von etwa 70 %. Für Verbindung **51** führt die Tropylium-Spaltung sogar zum Basispeak. Aufgrund der Bedeutung dieser Fragmentierung soll kurz der Abbauweg des 3,4-Dimethoxyphenylacetyl-Restes skizziert werden (Schema 10).

Aus diesem Fragmentierungsschema wird die Entstehung der Peaks bei m/e 106, 107 und 108 ersichtlich. Ein dem Keten analoges Fragment wird als Ion bei m/e 178 registriert.



Schema 11: Massenspektrometrischer Abbau von 50

Die weitere Fragmentierung des Retro-Diels-Alder-Produktes verläuft bei **50** über Methylabspaltung (m* bei 144, ber. 144.30) und Eliminierung von Kohlenmonoxid (m* bei 107, ber. 106.96) zu m/e 130 (Schema 11, Abbauweg A). Aus Verbindung **51** führt die Abspaltung von Wasserstoff und HCN zu m/e 149 (analog Schema 7, Abbauweg A). Der Abbau über die Oniumspaltung (Schema 11, Abbauweg B) führt zu den bereits bekannten, um 30 MZ (Verbindung **50**) bzw. 34 MZ (Verbindung **51**) gegenüber am C-6 nichtsubstituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen höher liegenden Fragmenten. Der Übergang vom Molpeak zum Fragment m/e 242 (Verbindung **50**) durch Spaltung der exocyclischen C-C-Bindung am Aromaten und H-Wanderung unter Eliminierung des disubstituierten Aromaten wird durch einen metastabilen Peak bei m/e 154 (ber. 154.11) bestätigt. Eine weitere Abbaumöglichkeit von m/e 242 könnte in der Eliminierung von Keten bestehen, was durch m* bei 165 (ber. 165.28) Bestätigung findet. Daneben wird die Eliminierung von Wasserstoff aus m/e 242 durch einen metastabilen Peak bei 240 (ber. 240.00) gestützt.

Ergänzend ist das Massenspektrum von **50** abgebildet.

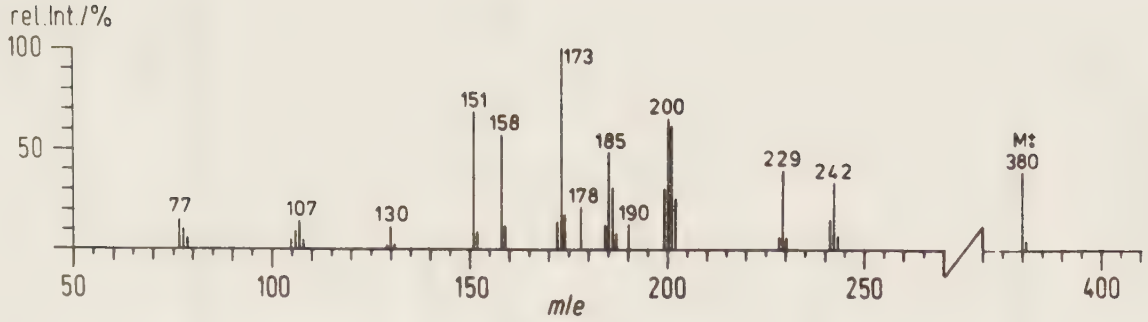


Abbildung 7: Massenspektrum von **50**

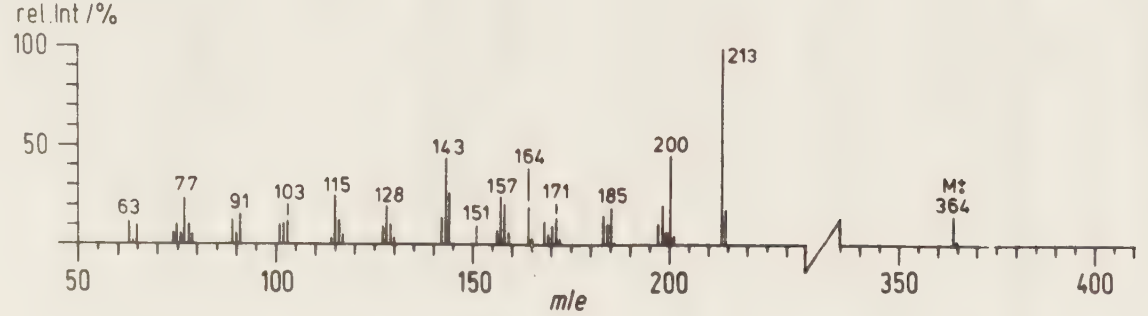
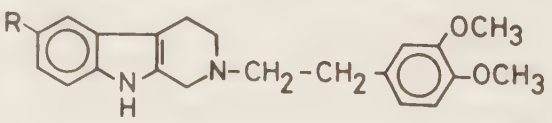


Abbildung 9: Massenspektrum von **56**

2.3.3.1. Reduktion der Säureamide zu 6-substituierten und 2-alkylierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolinen

Die Synthese der Amine **52** und **53** erfolgte analog zur Herstellung der Verbindungen **42** und **43** (siehe Kapitel 2.3.1.1.).



Nr.	R	Summenformel Mol.-Masse (ms)	Fp. (°C)
52	$-OCH_3$	$C_{22}H_{26}N_2O_3$ 366	131
53	-Cl	$C_{21}H_{23}ClN_2O_2$ 370/372	154

Tabelle 17

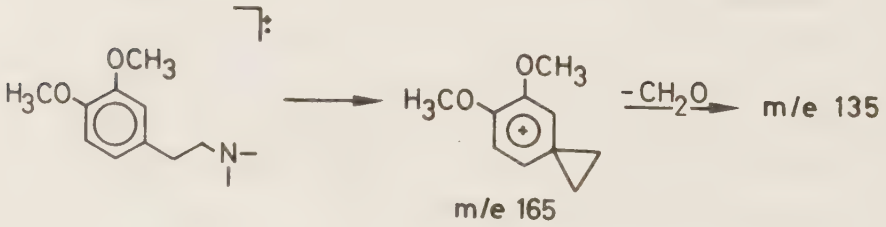
Zur Identifizierung dienten IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen.

Die IR-Spektren bestätigen die vollständige Reduktion durch das Fehlen der Amidbanden.

Die ^{1}H-NMR-Daten von **52** und **53** entsprechen im aromatischen Teil denen der Amide **50** und **51** (siehe Tabelle 16). Im aliphatischen Teil stimmen sie weitgehend mit den Angaben für **43** (siehe Tabelle 8) überein. Daneben werden vom Integral sechs weitere Protonen für zwei zusätzliche Methoxygruppen bei 3.75 ppm angezeigt. Das Proton am Indol-Stickstoff erfährt bei **53** eine Verschiebung von 0.4 ppm zu tieferem Feld gegenüber **52**, was auf die unterschiedlichen induktiven Effekte der Substituenten am C-6 zurückzuführen sein sollte. Die gleiche Erscheinung ist auch bei **51** gegenüber **50** zu beobachten.

Der Abbau der Verbindungen **52** und **53** im Massenspektrum entspricht den Erwartungen für alkylierte 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline. Verbindung **53** zeigt in vollem Umfang den in Schema 8 skizzierten Abbau (Abbauweg A und B) mit um 34 MZ höher liegenden Fragmenten. Der Abbau von **52** durch Retro-Diels-Alder-Fragmentierung läßt sich in Schema 11 (Abbauweg A) verfolgen. Im übrigen besitzt die Oniumspaltung (siehe Schema 8, Abbauweg A) für beide Verbindungen Priorität. Daß aus dem so entstandenen Basis-

peak neben der Eliminierung von Methylenimin, die zu m/e 186 (Verbindung **52**) und m/e 190 (Verbindung **53**) führt, auch das Ion m/e 42 ($C_2H_4\dot{N}^+$) resultiert, wird durch einen metastabilen Peak bei m/e 8,2 (ber. 8.20) erhärtet. Der Abbau der Seitenkette entspricht der im Schema 10 gegebenen Darstellung. Eine Erklärung des Peaks m/e 165 liefert die folgende Fragmentierung:



2.3.3.2. Synthese von 6-Acetoxy-2-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**54**)

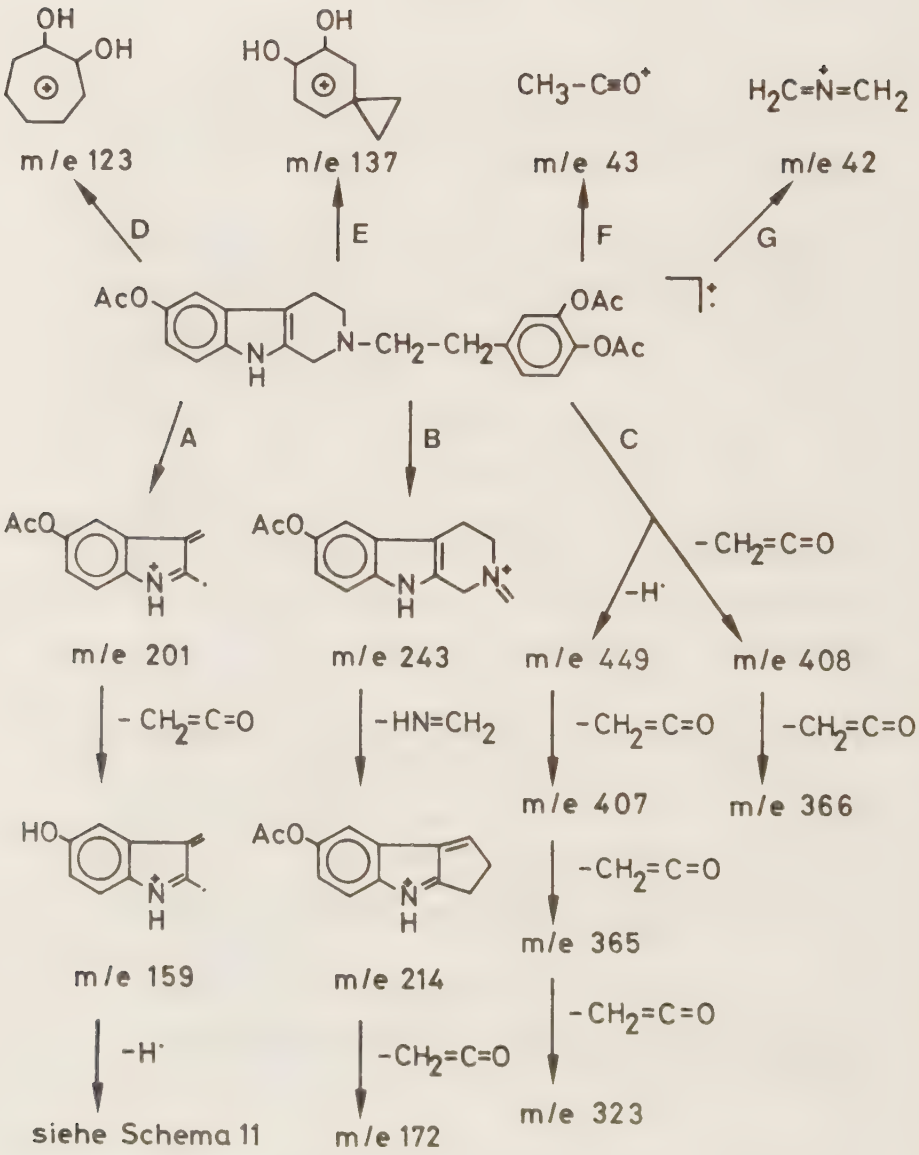
Die Darstellung von Verbindung **54** erfolgte aus **53** durch Ätherspaltung mit Bortribromid und anschließende Acetylierung mit Acetanhydrid.

Als Strukturbeweise dienten IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren sowie die Elementaranalyse.

Im Infrarotspektrum für **54** werden Estercarbonylbanden bei 1760 und 1780 cm^{-1} registriert.

Die Ätherspaltung und vollständige Acetylierung wird durch das Fehlen des Signals für die drei Methoxygruppen und das Auftreten eines Singuletts bei 2.23 ppm, für welches das Integral neun Protonen anzeigt, bestätigt. Die vier Protonen der Methylengruppen der Seitenkette und vier Protonen am C-3 und C-4 werden als Multiplett im Bereich von 2.6 - 3.0 ppm registriert. Bei 3.8 ppm erscheint das Singulett für die Protonen am C-1. Die Lage der Signale der aromatischen Protonen des 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-Teils und ihre Kopplungskonstanten sind weitgehend identisch mit denen von Verbindung **53**, wenngleich eine geringe Verschiebung zu tieferem Feld durch den Einfluß der Acetoxygruppe unverkennbar ist. Deutlicher wird der Einfluß der Acetoxygruppen am Aromaten der Seitenkette registriert, wo gegenüber **53** eine Verschiebung um etwa 0.3 ppm zu tieferem Feld beobachtet wird, was durchaus den Erwartungen entspricht.

Der massenspektrometrische Abbau für **54** ist in seinen wesentlichen Fragmentierungen in Schema 12 zusammengefaßt.



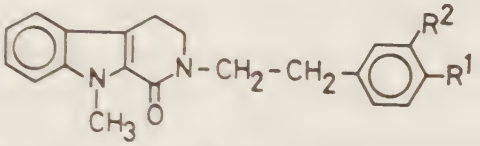
Schema 12: Massenspektrometrischer Abbau von 54

Wie aufgrund der Struktur nicht anders zu erwarten, nimmt die Abspaltung des Ions m/e 43 (Abbauweg F) eine dominierende Stellung ein. Nicht weniger ausgeprägt zeigt sich die Oniumspaltung (Abbauweg B), die zu m/e 243 führt, aus dem nacheinander Methylenimin und Keten eliminiert werden. Durch Retro-Diels-Alder-Fragmentierung (Abbauweg A) entsteht das Bruchstück m/e 201, aus dem durch Ketenabspaltung und Eliminierung von Wasserstoff m/e 158 entsteht. Der weitere Abbau verläuft dann wie bei Schema 11, Abbauweg A. Ketenelimination aus dem Molekülion (Abbauweg C) spielt nur eine untergeordnete Rolle. Tropylium-Spaltung (Abbauweg D) sollte zum Fragment m/e 123, Spaltung der C-N-Bindung zu m/e 137 führen. Analog zum Abbau von **53** sollte das Ion $C_2H_4N^{\overline{1}+}$, das mit einer relativen Intensität von 62 % bei m/e 42 registriert wird, aus m/e 243 zu erklären sein.

2.3.4. Synthese 2-alkylierter 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-one

Die Synthese 2-alkylierter 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-one erfolgte aus 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on [92] und entsprechend substituierten Phenäthylhalogeniden. Nach dieser Methode wurden in

einer Suspension von Natriumhydrid in Dimethylformamid bei 40 - 45 °C die Verbindungen **55** und **56** hergestellt (Tabelle 18).



Nr.	R^1	R^2	Summenformel Mol.-Masse (ms)	IR-Lactambande in cm^{-1}	Fp. (°C)
55	-Cl	-H	$C_{20}H_{19}ClN_2O$ 338/340	1630 (KBr)	95
56	$-OCH_3$	$-OCH_3$	$C_{22}H_{24}N_2O_3$ 364	1630 ($CHCl_3$)	102

Tabelle 18

Die erwarteten Strukturen wurden durch IR-, ^{1}H-NMR- und Massenspektren sowie Elementaranalysen bestätigt.

In den IR-Spektren werden Lactambanden bei 1630 cm^{-1} registriert. Die Ähnlichkeit der Spektren in verschie-

denen Aufnahmemedien spricht für ein tertiäres cyclisches Amid.

Die wichtigsten ^{1}H-NMR-Daten sind tabellarisch zusammengefaßt (Tabelle 19).

Nr.	3-H und $-CH_2-Ar$	4-H und $-N-CH_2-$	$-OCH_3$	$-NCH_3$
55	2.7 - 3.1 m (4)	3.35 - 3.9 m (4)	-	4.06 s (3)
56	2.7 - 3.05 m (4)	3.35 - 3.9 m (4)	3.8 s (6)	4.08 s (3)

Tabelle 19: ^{1}H-NMR-Daten von **55** und **56** (δ/ppm) ($CDCl_3$)

Anhand des in Abbildung 8 dargestellten ^{1}H-NMR-Spektrums von Verbindung **56** sollen die Daten erläutert werden.

Im Bereich von 2.7 - 3.05 ppm und von 3.35 - 3.9 ppm werden vom Integral jeweils vier Protonen angezeigt. Wenn man die Lage der Signale mit denen der Verbindung **48** (siehe Abbildung 5) vergleicht, wird deutlich, daß durch die Einführung der Carbonylfunktion aus den beiden

näherungsweisen A_4-Systemen ein relativ kompliziertes Aufspaltungsmuster entsteht.

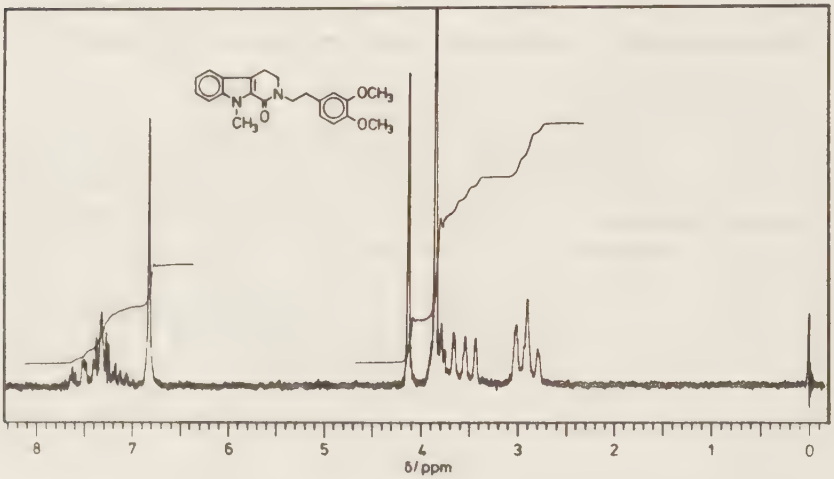
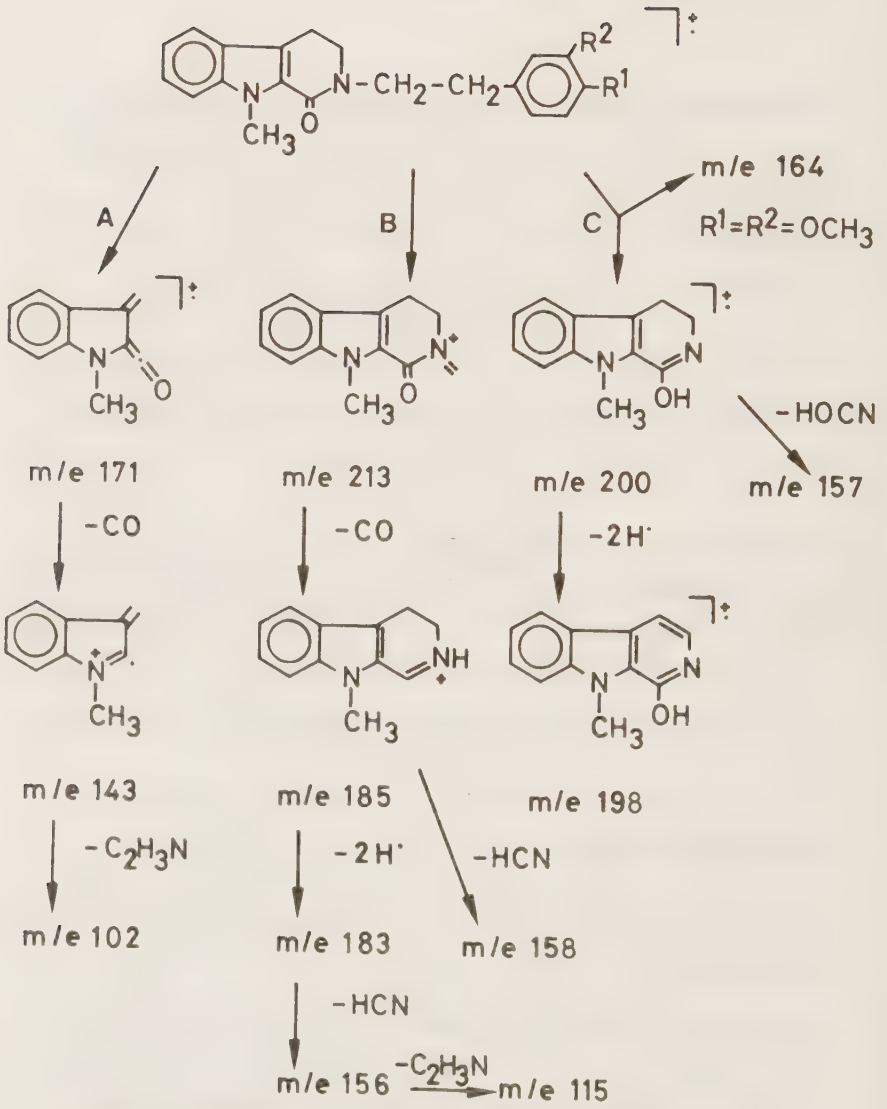


Abbildung 8: ^{1}H-NMR-Spektrum von **56** in $CDCl_3$ (60 MHz)

Die Protonen am C-4 werden um etwa 0.7 ppm zu tieferem Feld verschoben [91] und werden durch die Signale der Protonen der Methylengruppe am Amid-Stickstoff überlagert. Die Protonen am C-3 und die Methylenprotonen in Nachbarschaft zum Aromaten erscheinen als Multiplett, das näherungsweise als Triplett interpretiert werden könnte, mit einem Zentrum bei 2.85 ppm. Wenn auch das System der

Protonen am C-3 und C-4 als A_2X_2-System angesehen wird [91], sollte doch davon ausgegangen werden, daß es sich hier um einen Übergang vom A_2B_2- zum A_2X_2-System handelt.
Die beiden Methoxygruppen erscheinen bei 3.8 ppm ebenso als Singulett wie die Methylgruppe am Indol-Stickstoff bei 4.08 ppm. Die drei aromatischen Protonen der Seitenkette werden als ziemlich scharfes Singulett bei 6.78 ppm verzeichnet. Die restlichen aromatischen Protonen bilden ein Multiplett im Bereich von 6.9 - 7.65 ppm.

Der massenspektrometrische Abbau erfolgt bevorzugt über die Oniumspaltung (Schema 13, Abbauweg B) und führt bei beiden Verbindungen zum Basispeak m/e 213, aus dem durch Eliminierung von Kohlenmonoxid und Umlagerung [95] das 9-Methyl-3,4-dihydro-ß-carbolinium-Ion bei m/e 185 entstehen sollte. Abspaltung von Wasserstoff führt zu m/e 183. Durch die bei COUTTS [90] formulierte Abspaltung von HCN und C_2H_3N sind die Peaks bei m/e 156 und m/e 115 zu erklären. Denkbar wäre auch die Abspaltung von HCN aus m/e 185, durch die sich das Fragment m/e 158 erklären ließe.
Durch Retro-Diels-Alder-Umlagerung (Abbauweg A) entsteht das Fragment m/e 171, aus dem durch Abspaltung von Kohlenmonoxid m/e 143 gebildet wird. Weitere Eliminierung von



Schema 13: Massenspektrometrischer Abbau von **55** und **56**

C_2H_3N führt zu m/e 102.
Durch McLafferty-Umlagerung (Abbauweg C) lassen sich je nach Ladungsverteilung die Peaks bei m/e 200 und m/e 164 (**56**) erklären. Das McLafferty-Produkt m/e 200 könnte analog Abbauweg B durch Eliminierung von Wasserstoff zu m/e 198 führen. Andererseits bietet sich die Eliminierung von HOCN an, die zu m/e 157 führt. Dem Fragment m/e 128 sollte die in Schema 9, Abbauweg E, erläuterte Struktur zukommen. Daneben sind sowohl bei Verbindung **55** als auch bei Verbindung **56** die Ionen aus der Tropylium-Spaltung registriert (siehe Schema 9, Abbauweg D).
Ergänzend ist das Massenspektrum von **56** in Abbildung 9, Seite 65, dargestellt.

3. Pharmakologische Untersuchungen

3.1. Maus-Screen auf Wirkung am Nervensystem

Die Substanzen **28**, **31**, **33**, **36** und **53** durchliefen einen nach IRWIN [96] und CAMPBELL [97] vom DNPP der Schering AG Berlin modifizierten Maus-Screen. Hierbei wurden die Tiere nach einem festgelegten Schema beobachtet, das die Möglichkeit gibt, akute Wirkungen am Nervensystem der Maus zu erkennen. Dabei zeigten die einzelnen Substanzen in Abhängigkeit von der Dosierung eine Reihe von Symptomen, die anhand der Symptomliste des allgemeinen Maus-Screen erfaßt und durch Vergleich mit den Aktivitätsprofilen von Referenzsubstanzen beurteilt werden konnten.

3.1.1. Material und Methode

Versuchstiere

Es wurden NMRI-Mäuse (♀,♂) mit einem Gewicht von 20 - 25 g verwendet. Pro Screenabschnitt, Dosisgruppe und Leerwert wurden drei Tiere eingesetzt.

M A U S - S C R E E N	
I Allgemein	
Atmung unregelmäßig	Extremitätenspasmus
Atmung verlangsamt	Motorkoord. beeintr. 1
Unruhe	Motorkoord. beeintr. 2
Tremor	Katalepsie
gesträubtes Fell	Exophthalmus
Vokalisation	Ptosis
Agressivität	starke Ptosis
Stereotypien	Blepharospasmus
mot. Aktivität gesteigert	Mydriasis
desorientiert	extreme Mydriasis
mot. Aktivität vermindert	Miosis
Bauchlage	Dakryorrhoe
mot. Akt. nur n. Stim.	extreme Dakryorrhoe
n. Stim. Vokalisation	Sialorrhoe
n. Stim. Hyperaktivität	extreme Sialorrhoe
Gang ataktisch	Diarrhoe
Gang stark ataktisch	Haut gerötet
Gang hypoton	Cyanose
Gang flach-breitbeinig	Meatusreflex verstärkt
Gang hochbeinig	Meatusreflex aufgehoben
Entengang	Pupillenreaktion aufgehoben
eingezogene Flanken	Corneareflex aufgehoben
abdominale Spasmen	Stellreflex beeinträchtigt
krampfartige Zuckungen	Stellreflex aufgehoben
clonische Krämpfe	Reakt.-Zeit verlängert (Cu-Pl.)
tonische Krämpfe	Reakt.-Zeit verlängert (Haffner)
Tonus vermindert	Hypothermie
keine Greifstärke	Hyperthermie
Tonus verstärkt	Tod
Straub	
II Anti-Writhing-Test	
III Anti-Morphin-Test	
Tonusverstärkung	
Straub	
Mydriasis	
Reaktionszeit verlängert (Cu-Pl.)	
IV Anti-MES-Test	
tonisch	
clonisch	
V Anti-Metrazol-Test	
tonisch	
clonisch	
Tod	
VI Anti-Oxotremorin-Test	
Sialorrhoe	
Dakryorrhoe	
Tremor	
Hypothermie	

Tabelle 20: Maus-Screen I - VI

Substanzeinsatz

Sämtliche Substanzen wurden in einer 10proz. Lösung Cremofor EL (BASF) in 0.9proz. NaCl-Lösung suspendiert und mit einem Injektionsvolumen von 10 ml/100 g Körpergewicht i.p. verabreicht. Die Kontrolltiere erhielten in gleicher Weise die entsprechende Trägerflüssigkeit. Es wurde mit der Dosis von 800 mg/kg oder 1600 mg/kg begonnen und die Dosis dann solange halbiert, bis keine Wirkung im Vergleich mit den Kontrollen mehr feststellbar war.

Methode

Die Prüfung erfolgte im Zeitraum unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 30 min, dann zu 4 h und 24 h nach Verabreichung.

Der Maus-Screen I - VI (Tabelle 20) ist ein aus sechs voneinander unabhängigen Tests bestehendes Verfahren zur Erfassung einer möglichst großen Zahl unterschiedlicher Effekte nach parenteraler oder enteraler Verabreichung von Prüfsubstanzen an der Maus. Im Abschnitt I wird durch Beobachtung des Verhaltens der Tiere und anhand einer Reihe motorischer, sensorischer und vegetativer Parameter festgestellt, welche Symptome auftreten. Die Abschnitte II - VI umfassen vier pharmakologische Interaktionstests und einen Elektroschocktest. Geprüft wird, ob die durch die jeweilige Sub-

stanz ausgelösten spezifischen Wirkungen durch die Prüfsubstanz aufgehoben werden. Im folgenden sei die Prüfung der Parameter erläutert, in denen sich die Substanzen als wirksam erwiesen. Die übrigen geprüften Parameter sind in der Tabelle 20 aufgeführt.

Motorik

Die Beeinflussung der Motorik wurde mit einer Modifikation des von VERNIER und Mitarbeitern [98] beschriebenen Verfahrens untersucht. Dabei wurden die Versuchstiere in die Mitte einer Platte gesetzt und geprüft, ob sie innerhalb von 1 min den Rand der Platte erreichen (zurückgelegte Mindestentfernung 20 cm). War dies nicht der Fall, wurde die motorische Aktivität als vermindert gewertet.

Ganghypotonie

Als hypotoner Gang wurde das Nachziehen der Vorderpfoten, wiederholtes Umknicken und Knöchelgang gewertet.

Tonus

Als verminderter Tonus wurde gewertet, wenn der Tonus der Rumpfmuskulatur gegenüber den Kontrolltieren vermindert war. Flanken und Abdomen waren nachgiebig und leicht eindrückbar.

Motorkoordination

Die Motorkoordination wurde im Sprossentest geprüft. Brauchte das Tier, mit den Vorderpfoten an der unteren Sprosse hängend, mehr als 5 s, um die obere Sprosse zu erreichen, so wurde dies als beeinträchtigte Motorkoordination 1 (mehr als 20 s Motorkoordination 2) gewertet.

Ptosis

Die Ptosis der Tiere wurde mit einem Score-System nach RUBIN und Mitarbeiter [99] bestimmt. Als Ptosis wurde gewertet, wenn die Augen der Tiere zur Hälfte (Score 2), bis auf einen Spalt (Score 3) oder völlig geschlossen waren (Score 4). Waren sie weniger als die Hälfte geschlossen oder völlig geöffnet (Score 0), wurde dies als negativ gewertet. Jeweils 15 s vor Beurteilung wurden die Tiere durch Fallenlassen aus 10 cm Höhe stimuliert.

Körpertemperatur

Die Körpertemperatur wurde mit einem Universalthermometer/Ellab TE 3, dessen Thermosonde (RM6) 5 mm weit in das Rectum eingeführt und dort 20 s belassen wurde, gemessen.

Anti-Writhing-Test

Dieser Test wurde modifiziert nach SIEGMUND [100] in folgender Weise durchgeführt. 30 min nach s.c. Applikation der Prüfsubstanz und 7 min nach i.p. Injektion von PPC (2-Phenyl-1,4-benzochinon) wurde an den Versuchstieren durch Beobachtung ermittelt, wieviele "writhes" (d.h. charakteristische wellenförmige, über die Bauchwand laufende, langsame Kontraktionen mit Ventralkrümmungen der Wirbelsäule) innerhalb 1 min auftraten. Als Wirkung der Prüfsubstanz wurde eine völlige Aufhebung der "writhes" in diesem Zeitraum gewertet.

Anti-Morphin-Test

Gleichzeitig mit Verabreichung der Prüfsubstanz wurde Morphinsulfat (8.85 mg/kg) s.c. injiziert. Wurden die durch Morphin induzierten Symptome Tonusverstärkung, Straub-Reaktion und Mydriasis durch die Prüfsubstanz gegenüber den Kontrollen aufgehoben, so wurde dies als Wirkung gewertet.

Anti-M.E.S.-Test (maximal electroshock seizure)

In diesem Test nach SWINYARD und Mitarbeitern [101] wurde als Wirkung gewertet, wenn 30 min nach Applikation der Prüfsubstanzen durch den transcornealen Elektroschock im

Gegensatz zu den Kontrolltieren innerhalb von 5 s p.a. kein tonischer und innerhalb von 30 s kein clonischer Krampf ausgelöst wurde.

Anti-Metrazol-Test

30 min nach Verabreichung der Prüfsubstanz wird Pentetrazol (200 mg/kg) s.c. injiziert. Traten innerhalb von 15 min die durch Pentetrazol induzierten tonischen oder clonischen Krämpfe nicht auf oder überlebten die Tiere diesen Zeitraum gegenüber den Kontrollen, so wurde dies als Wirkung gewertet.

Anti-Oxotremorin-Test

In diesem nach EVERETT und Mitarbeitern [102] modifizierten Test wurde mit der Prüfsubstanz gleichzeitig Oxotremorinsesquifumarat (0.2 mg/kg) s.c. injiziert. Als Wirkung wurde gewertet, wenn im Gegensatz zu den Kontrolltieren kein verstärkter Speichelfluß (Sialorrhoe), kein verstärkter Tränenfluß (Dakryorrhoe), kein Tremor oder keine Hypothermie auftraten.

3.2. Primärscreen

Die Substanzen **42 , 43 , 47 , 48 , 49 , 52 , 54** und **56** wurden in einem gegenüber dem Maus-Screen verkürzten Screen auf Wirkung am Nervensystem untersucht.
Hierbei erhielten jeweils vier Mäuse (siehe Maus-Screen) sowie vier Ratten (Wistar, 90 - 110 g, ♀, ♂) eine Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht Prüfsubstanz i.p. Die Tiere wurden nach den im Maus-Screen Teil I aufgeführten Parametern beobachtet und untersucht, wobei die Werte für die Ratten entsprechend angepaßt wurden. Die Tiere wurden unmittelbar nach Substanzgabe bis zu 30 min, dann zu 2 h und 5 h nach Verabreichung geprüft. Die Ermittlung der geringsten wirksamen Dosis bis zur tödlichen Dosis war so nicht möglich. Bei auffälligen Wirkungen wäre die Prüfsubstanz im Maus-Screen I - VI weitergehend untersucht worden.

3.3. Ergebnisse des Maus-Screens und Primärscreens

Die Ergebnisse beider Screens sind in Tabelle 21 zusammengefaßt, wobei nur die wirksame Dosierung, Wirkungsbreite und das Wirkungsbild angegeben sind. Die Wirkungsbreite

gibt an, wie oft die höchste wirksame, aber noch nicht letale Dosis halbiert, die Wirkung aber dennoch beobachtet werden kann. Dabei wurden jeweils drei Tiere pro Dosis eingesetzt. Ist nur an einem Tier das jeweils angegebene Symptom beobachtet worden, wurde das als Teilwirkung (0.5) gewertet. Zeigten zwei oder drei Tiere das Symptom, so wurde dies als volle Wirksamkeit angegeben. Am Beispiel der Substanz **53** soll die Angabe der Wirkungsbreite erläutert werden: 7.5 (6.25-12.5-1600); das bedeutet, die Wirkungsbreite beträgt 7.5. Die Angaben in Klammern bedeuten, in Reihenfolge, geringste Dosierung in mg/kg, bei der eine Teilwirkung beobachtet wurde, die geringste Dosierung, die volle Wirkung hervorruft (unterstrichen), und die letale Dosis (unterstrichen).

In Tabelle 22 sind die Substanzen, die im Maus-Screen untersucht wurden, noch einmal in ihren Einzelwirkungen aufgeführt.

Die 6α,7-Dehydroaporphine **28** und **31** sind gekennzeichnet durch eine sehr geringe Wirkungsbreite sowie protrahierte Intoxikation. Zeichen zentraler Depression, die durch verminderte motorische Aktivität, Tonusminderung, hypotonen Gang, Ptosis, beeinträchtigte Motorkoordination und

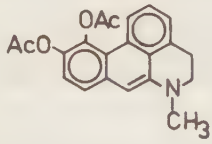
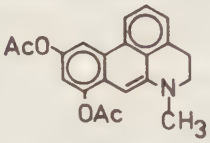
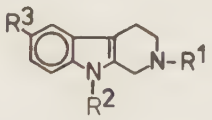
Nr.		Wirkungs-breite	Wirk-dosierung	Wirkungsbild
28		1.5	25-<u>50</u>-50-<u>100</u>	protrahierte Intoxikation, Zeichen zentraler Depression, peritoneale Reizerscheinungen
31		2.5	50-<u>100</u>-<u>400</u>	protrahierte Intoxikation, Zeichen zentraler Depression
33	10,11-Dimethoxy-strychnidin	2	12.5-<u>25</u>-<u>100</u>	Intoxikation unter Zeichen gesteigerter Erregbarkeit des ZNS, Tremor, tonische Krämpfe
36	10,11-Diacetoxy-strychnidin	4.5	3.13-<u>6.25</u>-<u>100</u>	Zeichen zentraler Depression, peritoneale Reizerscheinungen
				
42	$R^1 = CH_2-CH_2-$ $R^2, R^3 = H$	-	Primärscreen	Maus: zentrale Depression mit Tonusminderung Ratte: schwache zentrale Depression
43	$R^1 = CH_2-CH_2-$ $R^2, R^3 = H$	-	Primärscreen	Maus: zentraldepressive Wirkung Ratte: zentrale Depression

Tabelle 21: Screenergebnisse

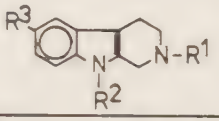
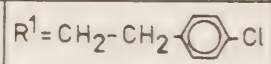
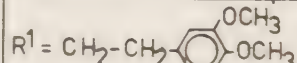
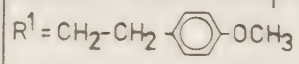
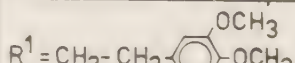
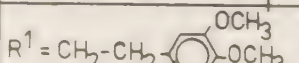
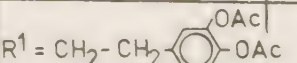
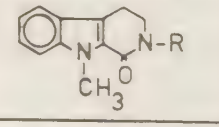
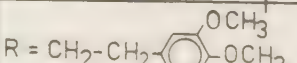
Nr.		Wirkungs-breite	Wirk-dosierung	Wirkungsbild
47		-	Primärscreen	Maus: vereinzelte Depressionszeichen Ratte: vereinzelte Depressionszeichen
48		-	Primärscreen	Maus: zentraldepressive Wirkung Ratte: zentraldepressive Wirkung
49		-	Primärscreen	Maus: zentrale Depression mit Tonusverminderung Ratte: zentrale Depression mit Tonusverminderung
52		-	Primärscreen	Maus: Tonus- und Aktivitätsminderung Ratte: nur vereinzelte Effekte, schwache zentraldepressive Wirkung
53		7.5	6.25-12.5-<u>1600</u>	Anhaltende zentraldepressive kataleptogene Wirkung, peritoneale Reizerscheinungen
54		-	Primärscreen	Maus: keine eindeutige Wirkung Ratte: keine eindeutige Wirkung
				
56		-	Primärscreen	Maus: nur geringe Effekte

Tabelle 21: Screenergebnisse (Fortsetzung)

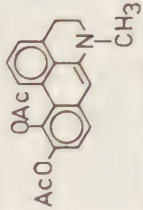
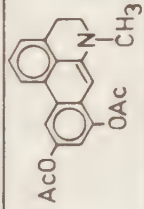
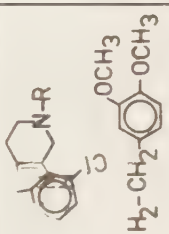
			10,11-Diacetoxy-strychnidin	
Substanz Nr.	28	31	36	53
Wirkungsbreite	1.5	2.5	4.5	7.5
Dosierung	25-50-50-100	50-100-400	3.13-6.25-100	6.25-12.5-1600
Vermind. motor. Aktivität	1.5	2	12.5-25-50	6
Hypotoner Gang	1	2.5	4.5	6.5
Verminderter Tonus	1	1.5	6.25-12.5-25-50	6.5
Motorkoordinat. beeinträchtigt	0.5	-	12.5 u. 50	100-400-800
Ptosis	1	-	1	7.5
Hypothermie	1.5	50-100-200	0.5	5.5
Anti-Writhing	-	-	0.5	-
Anti-Morphin:				
Tonusverstärkung	-	-	1.5	nicht geprüft
Straub	-	-	1	
Anti-MES	-	-	-	-
Anti-Metrazol	-	-	-	tonisch 0.5
Anti-Oxotremorin	-	-	Hypotherm.1.5	
Wirkungsmaximum	4 h - 24 h	4 h - 24 h	bis 30 min	30 min - 4 h
Besonderheiten	grüngefärbt. Harn eingezogene Flanken 2 abdominale Spasmen 1.5	grüngefärbter Harn	dunkelgrün- und dunkelrotgefärbter Harn	

Tabelle 22: Ergebnisse des Maus-Screen

Hypothermie ausgedrückt werden, waren zu registrieren. Möglicherweise sind diese Symptome aber auch durch peritoneale Reizungen, was durch eingezogene Flanken und abdominale Spasmen angezeigt wird, verursacht worden.
In den Ergänzungstests waren jeweils keine signifikanten Wirkungen festzustellen.
Die Abscheidung grüngefärbten Harns etwa 15 - 30 min nach i.p. Applikation legt die Vermutung nahe, daß schnelle Hydrolyse der Ester und Oxidation zu Chinonen für die überwiegend toxischen Wirkungen beider Substanzen verantwortlich zu machen sind.
Auf die pharmakologische Untersuchung von Substanz **30** wurde aufgrund ihrer analogen Struktur zu **28** deshalb verzichtet.

Die von KARRER und Mitarbeitern [52] gemachte Beobachtung, daß Strychnidinverbindungen besser geeignet sind als Strychninverbindungen, was Wirkungen und Nebenwirkungen betrifft, konnte für das 10,11-Diacetoxystrychnidin (**36**) gegenüber 10,11-Diacetoxystrychnin durch eine Verbesserung der Wirkungsbreite von 2.5 auf 4.5 bestätigt werden. Eine Vergrößerung der Wirkungsbreite wurde ebenfalls gegenüber 10,11-Dimethoxystrychnidin (**33**) beobachtet. Während allerdings bei Substanz **33** Zeichen gesteigerter

Erregbarkeit registriert wurden, standen bei Substanz **36** eindeutig Symptome zentraler Depression im Vordergrund. Wie bei den 6α,7-Dehydroaporphinen wurde auch bei Verbindung **36** etwa 15 min nach i.p. Applikation die Abscheidung grün- und rotgefärbten Harns beobachtet, was ebenfalls auf schnelle Hydrolyse der Ester und Oxidation schließen läßt, wodurch möglicherweise die peritonealen Reizerscheinungen zu erklären sind.

Die im Primärscreen geprüften Substanzen aus der 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-Reihe lassen sich in Hinblick auf Wirkungsbild und Wirkungsdauer miteinander vergleichen. Fast alle Verbindungen zeigen Symptome zentraldepressiver Wirkung.

Ein Vergleich der Verbindungen **42** und **43** sowie **47** und **49** macht deutlich, daß p-Chlorsubstitution des Aromaten der Seitenkette in beiden Fällen zu Wirkungsverlust führt. Methylierung des Indol-Stickstoffs ruft keine signifikanten Veränderungen hervor, auch wenn eine gewisse Abnahme der Wirkungsdauer bei **49** gegenüber **43** zu beobachten war.

Ein Vergleich der Verbindungen **48** , **52** , **53** und **56** , die alle am N-2 den 3,4-Dimethoxyphenäthyl-Substituenten tragen, mit dem von REHSE und SCHULTE-SIENBECK [68])

beschriebenen 2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin macht deutlich, daß das Wirkungsbild erheblich vom Substitutionsmuster des 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolins abhängig ist. Methylierung des Indol-Stickstoffs hat keinen entscheidenden Einfluß. Die Lactamstruktur **56** zeigt im Gegensatz zum Amin **48** nur geringe Einzeleffekte. Substitution am C-6 durch eine Methoxygruppe führt zu starkem Wirkungsabfall, während eine Chlorsubstitution annähernd zu einem gleichen Wirkungsprofil im Screen I führt wie die unsubstituierte Verbindung. Allerdings ist ein Abfall der Wirkungsbreite von über 9.5 auf 7.5 zu beobachten.

Keine eindeutige Wirkung läßt sich bei dem Triacetoxy-Derivat **54** feststellen.

Die pharmakologische Prüfung der Säureamid-Derivate wurde nicht durchgeführt, da Untersuchungen von REHSE und SCHULTE-SIENBECK [68] für entsprechende Säureamide einen starken Wirkungsabfall zeigten.

4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über die Synthese dopaminanaloger 6α,7-Dehydroaporphin-, Brucidin- und 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-Derivate und ihre Wirkung auf das Zentralnervensystem berichtet. Analog der Struktur des Dopamins wurden Dimethoxyphenäthyl-Strukturen als potentielle Antagonisten und Diacetoxyphenäthyl-Strukturen als potentielle Agonisten synthetisiert.

Die Synthese der 6α,7-Dehydroaporphine erfolgte durch Reduktion entsprechender Chinone und anschließende Acetylierung.

Die Synthese des Brucidin-Derivats erfolgte durch Ätherspaltung mit BBr_3 und Acetylierung der Hydroxyfunktionen. Daneben gelang eine einfach durchzuführende Synthese von Brucidin (**33**).

Die verschieden substituierten 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline wurden durch Umsetzung entsprechender Säurechloride mit 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin (**39**, **39a** oder **39b**) und anschließende Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid hergestellt. Die Synthese 2-alkylierter 9-Methyl-1,2,3,4-tetra-

hydro-ß-carbolin-1-one gelang durch Umsetzung des Lactams mit entsprechenden Alkylhalogeniden.

Neben ^{1}H-NMR- und IR-spektroskopischen Daten werden besonders massenspektrometrische Daten der 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin-Derivate diskutiert.

Im Maus-Screen auf ZNS-Wirksamkeit erwiesen sich die 6a,7-Dehydroaporphine und das 10,11-Diacetoxystrychnidin als außerordentlich toxisch mit Zeichen zentraler Depression.
In der Reihe der 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carboline erweist sich das 6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-Derivat am wirksamsten. Methoxy- oder Acetoxy-Substitution am C-6 verursacht einen deutlichen Wirkungsabfall.
Im Vergleich zu anderen Substituenten am Aromaten der Seitenkette tritt bei p-Chlor-Substitution eine signifikante Wirkungsminderung ein.
Methylierung des Indol-Stickstoffs scheint nur geringen Einfluß auf die Wirkung zu haben.

5. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Schmelzpunkte: Die Schmelzpunkte wurden mit einem Linström-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert angegeben.

Elementaranalysen: Die Elementaranalysen wurden im Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin ausgeführt.

^{1}H-NMR-Spektren: Die Aufnahme der Protonenresonanzspektren erfolgte mit den Varian-Geräten A 60 und T 60 unter Verwendung von Tetramethylsilan als innerer Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ-Skala angegeben.

IR-Spektren: Die Infrarot-Absorptionsspektren wurden mit einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 421 aufgenommen. Als Lösungs- oder Einbettungsmittel dienten Chloroform bzw. Kaliumbromid.

Massen-Spektren: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte mit einem CH 7 Varian Mat Gerät (70 eV, Ionenquelle 200 °C).

8,10,11-Triacetoxy-6a,7-dehydroaporphin (**30**)

In 100 ml Eisessig werden 5 mmol **29** gelöst und mit 2 g Zinkpulver bei Raumtemperatur bis zur hellbraunen Farbe der Lösung reduziert. Dazu werden 100 ml Acetanhydrid und 5 ml Pyridin gegeben und unter ständigem Durchleiten von Stickstoff 2 h bei 110 °C erhitzt. Sodann wird das Lösungsmittel bis auf einige ml im Vakuum abgezogen. Der verbleibende Rückstand wird unter ständigem Rühren in einen Liter Eiswasser gegossen. Nach 30 min hat sich ein gelber, voluminöser Niederschlag gebildet, der abfiltriert, mit H_2O gewaschen und getrocknet wird. Durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ligroin lassen sich die Verbindungen **30** und **31** isolieren.

Ausb.: 5 % d. Th.

Gelbe Kristalle, Schmp. 189 °C (Ligroin)

$C_{23}H_{21}N_2O_6$ (407.4) Mol.-Masse 407 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.32 (s, 3H, CO-CH_3), 2.45 (s, 6H, CO-CH_3), 3.07 (s, 3H, NCH_3), 3.35 (bs*, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 6.67 (s, 1H, 7-H), 7.10 - 7.75 (m, 3H, aromat.), 8.98 (dd, J = 8/1.5 Hz, 1H, 1-H).

* breites Singulett

MS (70 eV): m/e 407 (32 % M^+), 366 (12), 365 (45), 324 (17),

323 (66), 282 (19), 281 (100), 280 (90), 279 (14), 252 (14), 251 (19), 210 (13), 44 (38), 43 (45), 42 (13).

IR ($CHCl_3$): 3025, 3005, 2940, 2830, 1755, 1600, 1515, 1385, 1360, 1320, 1300, 1170, 1140, 1080, 1005, 880 cm^{-1}.

8,10-Diacetoxy-6α,7-dehydroaporphin (**31**)

Darstellung wie bei Verbindung **30** beschrieben.

Ausb.: 10 % d. Th.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 125 °C (Ligroin)

$C_{21}H_{19}NO_4$ (349.3) Ber. C 72.19 H 5.48 N 4.01

Gef. C 71.40 H 5.53 N 3.90

Mol.-Masse 349 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.30 (s, 3H, CO-CH_3), 2.42 (s, 3H, CO-CH_3), 3.02 (s, 3H, NCH_3), 3.30 (bs, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 6.66 (s, 1H, 7-H), 7.05 - 7.65 (m, 3H, aromat.), 8.10 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 11-H), 8.35 (dd, J = 8/1.5 Hz, 1H, 1-H).

MS (70 eV): m/e 349 (34 % M^+), 307 (32), 265 (100), 264 (43), 43 (13).

IR ($CHCl_3$): 3105, 2940, 2830, 1755, 1595, 1515, 1485, 1470, 1410, 1390, 1360, 1325, 1305, 1175, 1155, 1105, 1080, 1010, 930, 890, 815 cm^{-1}.

10,11-Diacetoxystrychnidin (**36**)

In 200 ml trockenem Methylenchlorid werden 5 mmol **33** gelöst und unter Eiskühlung und kräftigem Rühren 10 mmol Bortribromid zugetropft. Bei Raumtemperatur wird 2 h gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird mit 1 g Natriumacetat (wasserfrei) und 1 g Zinkstaub in 100 ml Acetanhydrid suspendiert und 2 h bei 90 °C unter ständigem Durchleiten von Stickstoff erhitzt. Das Acetanhydrid wird im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Chloroform aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung behandelt und mit Wasser nachgewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in absolutem Äthanol aufgenommen und Chlorwasserstoff eingeleitet. Das entstandene Dihydrochlorid wird aus Äthanol umkristallisiert.

Ausb.: 30 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 290 °C (Zers.) (Äthanol)

$C_{25}H_{28}N_2O_5 \cdot 2HCl$ (509.4) Mol.-Masse 436 (ms) (Base)

^1H NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 1.4 - 4.5 (m, 19H, aliphat.), 2.25 (s, 6H, CO-CH_3), 6.16 (t, 1H, 3-H), 6.31 (s, 1H, 12-H), 6.95 (s, 1H, 9-H), 8.1 (bs, 2H, $\overset{+}{N}H$).

MS (70 eV): m/e = 436 (45 % M^+), 395 (20), 394 (75), 353 (30),

352 (100), 351 (52), 176 (23), 60 (32), 43 (86), 42 (27).

IR ($CHCl_3$): 2960, 2880, 2840, 1760, 1615, 1480, 1440, 1425, 1365, 1335, 1300, 1285, 1225, 1180, 1160, 1140, 1120, 1100, 1080, 1035, 1000, 900, 825 cm^{-1}.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Säureamide **40, 41, 44 - 46, 50** und **51**

In 200 ml trockenem Benzol werden 5 mmol 1,2,3,4-Tetrahydro-ß-carbolin gelöst, 2 g wasserfreies Natriumcarbonat hinzugefügt und gerührt. Dazu wird eine Lösung von 5 mmol Säurechlorid in 20 ml Benzol getropft. Nach beendeter Zugabe werden weitere 2 g Natriumcarbonat hinzugefügt und 2 h am Rückfluß erhitzt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit 20 ml Benzol gewaschen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand läßt sich aus Äthanol/Wasser umkristallisieren.

2-(4-Chlorphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**40**)

Darstellung aus **39** und 4-Chlorphenylacetylchlorid.
Ausb.: 80 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 220 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{19}H_{17}ClN_2O$ (324.8) Ber. C 70.26 H 5.27 N 8.62

Gef. C 70.11 H 5.35 N 8.52

Mol.-Masse 224/226 (ms)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ(ppm) = 2.68 (t, 2H, 4-H), 3.83 (t, 2H, 3-H), 3.85 (s, 2H, CO-CH_2), 4.72 (s, 2H, 1-H), 6.8 - 7.65 (m, 8H, aromat.), 10.73 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 324 (37 % M^+), 326 (12), 199 (18), 171 (32), 155 (21), 154 (24), 144 (29), 143 (100), 142 (16), 127 (11), 125 (26), 115 (21), 90 (24).

IR (KBr): 3350, 3050, 2910, 2840, 1885, 1630 s 1640, 1605, 1480, 1450, 1440, 1420, 1400, 1385, 1310, 1300, 1275, 1245, 1210, 1180, 1160, 1080, 1040, 1010, 990, 890, 850, 800, 770, 740, 670, 620 cm^{-1}.

2-(4-Methoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (41)

Darstellung aus 39 und 4-Methoxyphenylacetylchlorid.

Ausb.: 85 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 176 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320.3) Ber. C 74.97 H 6.29 N 8.74

Gef. C 74.87 H 6.38 N 8.62

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.75 (t, 2H, 4-H), 3.75 (s, 3H,

OCH_3), 3.75 (t, 2H, 3-H), 3.79 (s, 2H, CO-CH_2), 4.80 (s, 2H, 1-H), 6.7 - 7.5 (m, 8H, aromat.), 8.76 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 320 (67 % M^+), 212 (23), 199 (27), 172 (20), 171 (39), 170 (49), 169 (32), 168 (15), 156 (25), 155 (24), 144 (26), 143 (100), 142 (17), 121 (61), 115 (20), 91 (12), 77 (17).

IR ($CHCl_3$): 3400, 3000, 2945, 2835, 1620 s 1630, 1575, 1500, 1455, 1430, 1370, 1335, 1295, 1230, 1170, 1140, 1020, 975, 810 cm^{-1}.

2-(4-Chlorphenylacetyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (44)

Darstellung aus 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin und 4-Chlorphenylacetylchlorid.

Ausb.: 70 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 165 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{20}H_{19}ClN_2O$ (338.8) Ber. C 70.89 H 5.65 N 8.26

Gef. C 70.72 H 5.74 N 8.04

Mol.-Masse 338/340 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.65 (t, 2H, 4-H), 3.57 (s, 3H, NCH_3), 3.7 (t, 2H, 3-H), 3.77 (s, 2H, CO-CH_2), 4.77 (s, 2H, 1-H), 6.8 - 7.7 (m, 8H, aromat.).

MS (70 eV): m/e = 338 (38 % M^+), 340 (13), 226 (1), 213 (12),

185 (21), 170 (17), 169 (15), 158 (26), 157 (100), 156 (23), 142 (10), 128 (9), 127 (9), 125 (27), 115 (17), 89 (18).

IR ($CHCl_3$): 3000, 2920, 2850, 1625, 1640, 1605, 1580, 1480, 1460, 1435, 1375, 1340, 1300, 1230, 1140, 1085, 1055, 1010, 980, 865, 800 cm^{-1}.

2-(3,4-Dimethoxyphenylacetyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**45**)

Darstellung aus 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin und 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid.

Ausb.: 80 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 121 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.4) Ber. C 72.50 H 6.63 N 7.68

Gef. C 72.16 H 6.65 N 7.56

Mol.-Masse 364 (ms)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.65 (t, 2H, 4-H), 3.61 (s, 3H, NCH_3), 3.7 (t, 2H, 3-H), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.79 (s, 2H, $CO-CH_2$), 4.77 (s, 2H, 1-H), 6.7 - 7.5 (m, 7H, aromat.).

MS (70 eV): m/e = 364 (37 % M^+), 226 (20), 213 (16), 186 (15), 185 (30), 184 (46), 183 (16), 170 (19), 169 (17), 158 (27), 157 (100), 156 (21), 151 (29), 142 (11), 128 (8), 115 (14), 77 (12).

IR ($CHCl_3$): 3000, 2935, 2835, 1630 s 1645, 1600, 1580, 1530, 1500, 1480, 1450, 1410, 1370, 1325, 1310, 1280, 1250, 1225, 1130, 1015, 945, 840 cm^{-1}.

2-(4-Methoxyphenylacetyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**46**)

Darstellung aus 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin und 4-Methoxyphenylacetylchlorid.

Ausb.: 80 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 155 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{21}H_{22}N_2O_2$ (334.4) Ber. C 75.42 H 6.63 N 8.37

Gef. C 74.75 H 6.71 N 8.16

Mol.-Masse 334 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.65 (t, 2H, 4-H), 3.62 (s, 3H, NCH_3), 3.7 (t, 2H, 3-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 2H, $CO-CH_2$), 4.82 (s, 2H, 1-H), 6.7 - 7.6 (m, 8H, aromat.).

MS (70 eV): m/e 334 (38 % M^+), 226 (10), 213 (13), 185 (23), 184 (85), 170 (18), 169 (15), 158 (26), 157 (100), 156 (23), 142 (13), 128 (9), 121 (51), 115 (18), 91 (13), 77 (23), 76 (23).

IR (KBr): 3000, 2990, 2970, 2950, 2930, 2905, 2840, 2830, 1635 s 1645, 1600, 1580, 1500, 1460, 1430, 1420, 1400, 1370,

1335, 1295, 1250, 1235, 1200, 1175, 1165, 1140, 1060, 1030, 1010, 990, 970, 925, 850, 820, 810, 780, 750, 740, 700 cm^{-1}.

6-Methoxy-2-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**50**)

Darstellung aus **39a** und 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid.

Ausb.: 65 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 182 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380.4) Ber. C 69.45 H 6.35 N 7.36

Gef. C 69.42 H 6.37 N 7.17

Mol.-Masse 380 (ms)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.65 (t, 2H, 4-H), 3.75 (t, 2H, 3-H), 3.75 (s, 11H, OCH_3 und $CO-CH_2$), 4.68 (s, 2H, 1-H), 6.67 (dd, J = 8/2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.85 (bs, 3H, aromat.), 6.9 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.2 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 10.58 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 380 (39 % M^+), 242 (33), 241 (15), 229 (39), 202 (25), 201 (61), 200 (65), 199 (30), 190 (13), 186 (31), 185 (48), 178 (21), 174 (25), 173 (100), 172 (14), 158 (56), 151 (68), 130 (11), 107 (16), 77 (15), 44 (48).

IR (KBr): 3315, 2990, 2935, 2830, 1630 s 1640, 1610, 1590, 1500, 1470, 1455, 1440, 1420, 1400, 1380, 1330, 1320, 1280, 1250, 1230, 1210, 1150, 1125, 1100, 1035, 1020, 960, 900,

830, 790, 780, 760, 740, 730, 690, 660, 625 cm^{-1}.

6-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenylacetyl)- 1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**51**)

Darstellung aus **39b** und 3,4-Dimethoxyphenylacetylchlorid.

Ausb.: 70 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 164 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{21}H_{21}ClN_2O_3$ (384.8) Ber. C 65.53 H 5.49 N 7.27

Gef. C 65.41 H 5.48 N 7.16

Mol.-Masse 384/386 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.65 (t, 2H, 4-H), 3.71 (s, 6H, OCH_3), 3.75 (s, 2H, $CO-CH_2$), 3.75 (t, 2H, 3-H), 4.71 (s, 2H, 1-H), 6.83 (bs, 3H, aromat.), 7.01 (dd, J = 8/2 Hz, 1H, 7-H), 7.33 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.38 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 11.0 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 384 (63 % M^+), 386 (23), 248 (12), 246 (34), 245 (13), 233 (15), 207 (12), 206 (29), 205 (36), 204 (51), 203 (21), 190 (12), 189 (12), 179 (19), 178 (42), 177 (48), 152 (15), 151 (100), 107 (12), 91 (7), 77 (9).

IR (KBr): 3230, 3015, 2955, 2930, 2845, 1605 s 1625, 1580, 1500, 1430, 1415, 1310, 1250, 1240, 1145, 1045, 1020, 950, 900, 835, 790, 780, 760, 675, 650 cm^{-1}.

Allgemeine Vorschrift zur Darstellung der Amine **42**, **43**, **47 - 49**, **52** und **53**

10 mmol des entsprechenden Säureamids werden in 80 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und langsam zu einer Suspension von 20 mmol Lithiumaluminiumhydrid in 30 ml Tetrahydrofuran getropft. Anschließend wird 2 h am Rückfluß erhitzt oder 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter Eiskühlung wird der Überschuß an Lithiumaluminiumhydrid durch tropfenweise Zugabe von Wasser zersetzt. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit 20 ml Tetrahydrofuran gewaschen. Das Lösungsmittel wird getrocknet und anschließend im Vakuum abdestilliert. Der verbleibende Rückstand läßt sich aus Äthanol/Wasser umkristallisieren.

2-(4-Chlorphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**42**)

Darstellung aus **40**.

Ausb.: 75 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 175 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{19}H_{19}ClN_2$ (310.8) Mol.-Masse 310/312 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.6 - 3.0 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 2.82 (s, 4H, 3-H und 4-H), 3.62 (s, 2H, 1-H), 6.9 - 7.7

(m, 8H, aromat.), 7.83 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 310 (3 % M^+), 312 (1), 186 (14), 185 (100), 156 (65), 144 (11), 143 (31), 142 (5), 125 (3), 115 (7).

IR (KBr): 3465, 3065, 3000, 2920, 2845, 2810, 1480, 1440, 1320, 1300, 1150, 1080, 1005, 900 cm^{-1}.

2-(4-Methoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**43**)

Darstellung aus **41**.

Ausb.: 90 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 176 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{20}H_{22}N_2O$ (306.4) Ber. C 78.40 H 7.23 N 9.14

Gef. C 77.84 H 7.28 N 8.97

Mol.-Masse 306 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.6 - 3.0 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 2.8 (s, 4H, 3-H und 4-H), 3.63 (s, 2H, 1-H), 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.7 - 7.7 (m, 8H, aromat.), 7.82 (bs, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 306 (4 % M^+), 186 (18), 185 (100), 168 (14), 157 (14), 156 (82), 144 (14), 143 (31), 121 (11), 115 (10).

IR (KBr): 3390, 3050, 3020, 2920, 2850, 2805, 1615, 1590, 1480, 1440, 1380, 1350, 1300, 1235, 1160, 1110, 1080, 1050, 1000, 990, 950, 800, 780, 730, 690 cm^{-1}.

2-(4-Chlorphenäthyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (47)

Darstellung aus **44**.

Ausb.: 90 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 125 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{20}H_{21}ClN_2$ (324.8) Ber. C 73.94 H 6.51 N 8.62

Gef. C 73.92 H 6.61 N 8.54

Mol.-Masse 324/326 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.85 (s, 8H, N-CH_2-CH_2-Ar, 3-H und 4-H), 3.5 (s, 3H, NCH_3), 3.69 (s, 2H, 1-H), 6.9 - 7.6 (m, 8H, aromat.).

MS (70 eV): m/e = 324 (6 % M^+), 326 (2), 200 (15), 199 (100), 170 (12), 158 (15), 157 (37), 156 (10), 142 (4), 128 (3), 125 (2), 115 (5), 42 (26).

IR ($CHCl_3$): 3050, 3000, 2920, 2840, 2800, 1625, 1605, 1480, 1455, 1370, 1330, 1310, 1235, 1170, 1120, 1080, 1000, 985, 880, 800 cm^{-1}.

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (48)

Darstellung aus **45**.

Ausb.: 70 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 108 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{22}H_{26}N_2O_2$ (350.4) Ber. C 75.39 H 7.47 N 7.99

Gef. C 75.32 H 7.50 N 7.72

Mol.-Masse 350 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.9 (s, 8H, N-CH_2-CH_2-Ar, 3-H und 4-H), 3.58 (s, 3H, NCH_3), 3.76 (s, 2H, 1-H), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (s, 3H, OCH_3), 6.75 - 7.65 (m, 7H, aromat.).

MS (70 eV): m/e = 350 (5 % M^+), 200 (19), 199 (100), 170 (15), 158 (21), 157 (32), 156 (12), 151 (10), 142 (6), 128 (5), 115 (9), 42 (95).

IR ($CHCl_3$): 3000, 2930, 2830, 1610, 1580, 1500, 1455, 1430, 1410, 1370, 1310, 1250, 1220, 1150, 1130, 1020, 880, 840 cm^{-1}.

2-(4-Methoxyphenäthyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**49**)

Darstellung aus **46**.

Ausb.: 80 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 127 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{21}H_{24}N_2O$ (320.4) Ber. C 78.71 H 7.54 N 8.74

Gef. C 78.63 H 7.56 N 8.75

Mol.-Masse 320 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.85 (s, 8H, N-CH_2-CH_2-Ar, 3-H und 4-H), 3.52 (s, 3H, NCH_3), 3.72 (s, 2H, 1-H), 3.73 (s, 3H,

OCH_3), 6.7 - 7.6 (m, 8H, aromat.).

MS (70 eV): m/e = 320 (7 % M^+), 200 (16), 199 (100), 170 (14), 158 (16), 157 (22), 156 (9), 142 (3), 128 (3), 115 (5), 42 (22).

IR ($CHCl_3$): 3000, 2930, 2830, 1600, 1570, 1500, 1455, 1430, 1410, 1370, 1330, 1310, 1290, 1235, 1165, 1120, 1020, 1000, 880, 810, 710 cm^{-1}.

6-Methoxy-2-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (52)

Darstellung aus 50.

Ausb.: 65 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 131 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{22}H_{26}N_2O_3$ (366.4) Ber. C 72.10 H 7.15 N 7.64

Gef. C 71.42 H 7.05 N 7.57

Mol.-Masse 366 (ms)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.6 - 3.0 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 2.8 (s, 4H, 3-H und 4-H), 3.7 (s, 2H, 1-H), 3.74 (s, 9H, OCH_3), 6.68 (dd, J = 8/2.5 Hz, 1H, 7-H), 6.84 (s, 3H, aromat.), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.25 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 10.47 (s, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 366 (11 % M^+), 216 (16), 215 (100),

187 (8), 186 (58), 173 (13), 165 (2), 158 (11), 151 (3), 130 (2), 107 (2), 103 (2), 42 (68).

IR ($CHCl_3$): 3465, 3000, 2935, 2835, 1620, 1595, 1570, 1500, 1470, 1450, 1430, 1410, 1305, 1290, 1250, 1130, 1110, 1020, 910, 840, 825, 710 cm^{-1}.

6-Chlor-2-(3,4-dimethoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**53**)

Darstellung aus **51**.

Ausb.: 80 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 154 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{21}H_{23}ClN_2O_2$ (370.8) Ber. C 68.00 H 6.25 N 7.55

Gef. C 67.60 H 6.32 N 7.55

Mol.-Masse 370/372 (ms)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.6 - 3.0 (m, 4H, N-CH_2-CH_2-Ar), 2.75 (s, 4H, 3-H und 4-H), 3.7 (s, 8H, OCH_3 und 1-H), 6.7 - 6.99 (m, 3H, aromat.), 6.98 (dd, J = 8/2 Hz, 1H, 7-H), 7.3 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 7.35 (d, J = 2 Hz, 1H, 5-H), 10.86 (s, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 370 (9 % M^+), 372 (3), 221 (36), 220 (16), 219 (100), 192 (19), 190 (44), 177 (11), 165 (5), 107 (11), 106 (19), 91 (33), 42 (53).

IR ($CHCl_3$): 3465, 3000, 2935, 2835, 1580, 1500, 1455, 1430, 1410, 1305, 1250, 1150, 1130, 1095, 1020, 910, 860 cm^{-1}.

6-Acetoxy-2-(3,4-diacetoxyphenäthyl)-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin (**54**)

10 mmol **52** werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und auf 0 °C abgekühlt. Unter kräftigem Rühren werden 20 mmol Bortribromid zugetropft. Danach wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand getrocknet, mit 20 ml Acetanhydrid versetzt und bei Raumtemperatur 10 h gerührt. Das Acetanhydrid wird im Vakuum abdestilliert. Der ölige Rückstand wird durch Behandeln mit trockenem Äther fest. Sodann wird filtriert und mehrmals mit Aceton gewaschen. Der verbleibende Rückstand ist das Hydrobromid von **54**.

Ausb.: 60 % d. Th.

Farblose Kristalle (Hydrobromid), Schmp. 244 °C

$C_{25}H_{26}N_2O_6 \cdot HBr$ (531.4) Ber. C 56.50 H 5.12 N 5.27

Gef. C 55.74 H 5.02 N 5.19

Mol.-Masse 450 (ms) (Base)

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ (ppm) = 2.23 (s, 9H, CO-CH_3), 2.6 - 3.0 (m, 8H, N-CH_2-CH_2-Ar, 3-H und 4-H), 3.8 (s, 2H, 1-H),

6.72 (dd, J = 8/2.5 Hz, 1H, 7-H), 7.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H, 5-H), 7.16 (s, 3H, aromat.), 7.28 (d, J = 8 Hz, 1H, 8-H), 10.8 (s, 1H, NH).

MS (70 eV): m/e = 450 (7 % M^+), 449 (1), 408 (2), 407 (2), 365 (1), 323 (1), 244 (15), 243 (82), 214 (31), 201 (12), 200 (7), 173 (5), 172 (20), 159 (45), 158 (18), 130 (10), 123 (11), 103 (6), 91 (5), 77 (10), 43 (100), 42 (62).

IR (KBr): 3400, 3220, 2940, 2920, 2700, 2590, 1780, 1760, 1610, 1510, 1460, 1380, 1270, 1230, 1185, 1140, 1120, 1020, 905, 845 cm^{-1}.

2-(4-Chlorphenäthyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on (**55**)

Zu einer Suspension von 10 mmol Natriumhydrid in 10 ml Dimethylformamid werden 10 mmol 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on in 10 ml Dimethylformamid gegeben und 1 h bei 40 - 45 °C gerührt. Dazu werden 10 mmol Alkylierungsmittel in 10 ml Dimethylformamid getropft und 2 h bei 80 °C gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand in wenig Aceton aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wird unter kräftigem Rühren in Eiswasser gegeben. Der gebildete Niederschlag läßt

sich aus Äthanol/Wasser umkristallisieren.

Ausb.: 40 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 95 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{20}H_{19}ClN_2O$ (338.8) Ber. C 70.89 H 5.65 N 8.26

Gef. C 70.55 H 5.68 N 8.09

Mol.-Masse 338/340 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ (ppm) = 2.7 - 3.1 (m, 4H, 3-H und CH_2-Ar), 3.35 - 3.9 (m, 4H, 4-H und N-CH_2), 4.06 (s, 3H, NCH_3), 6.9 - 7.6 (m, 8H, aromat.).

MS (70 eV): m/e 338 (11 % M^+), 340 (4), 214 (16), 213 (100), 200 (4), 198 (7), 185 (12), 183 (12), 171 (4), 158 (11), 157 (14), 144 (12), 143 (15), 128 (8), 125 (4), 115 (7), 102 (4).

IR (KBr): 3045, 2920, 2880, 2850, 1880, 1630 s 1640, 1600, 1535, 1475, 1430, 1400, 1370, 1340, 1310, 1285, 1250, 1225, 1160, 1130, 1080, 1035, 1005, 950, 830, 800, 760, 735, 660 cm^{-1}.

2-(3,4-Dimethoxyphenäthyl)-9-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on (**56**)

Darstellung aus 9-Methyl-1,2,3,4-tetrahydro-ß-carbolin-1-on und 3,4-Dimethoxyphenäthylchlorid.

Ausb.: 45 % d. Th.

Farblose Kristalle, Schmp. 102 °C (Äthanol/Wasser)

$C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.4) Ber. C 72.50 H 6.63 N 7.68

Gef. C 72.22 H 6.64 N 7.63

Mol.-Masse 364 (ms)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ(ppm) = 2.7 - 3.05 (m, 4H, 3-H und CH_2-Ar), 3.35 - 3.9 (m, 4H, 4-H und N-CH_2), 3.8 (s, 6H, OCH_3), 4.08 (s, 3H, NCH_3), 6.78 (s, 3H, aromat.), 6.9 - 7.65 (m, 4H, 5-H, 6-H, 7-H und 8-H).

MS (7o eV): m/e 364 (15 % M^+), 214 (18), 213 (100), 200 (45), 198 (20), 185 (18), 184 (11), 183 (15), 164 (19), 158 (21), 157 (23), 151 (10), 144 (26), 143 (44), 142 (14), 128 (20), 115 (25), 91 (15), 77 (23), 44 (24), 42 (13).

IR ($CHCl_3$): 3000, 2930, 2835, 1630 s 1645, 1600, 1580, 1530, 1500, 1480, 1450, 1410, 1325, 1310, 1280, 1250, 1225, 1130, 1015, 945, 840 cm^{-1}.

6. Literaturverzeichnis

1) A. Carlsson, Pharmacol. Rev. 11, 490-93 (1959).

2) A. Bertler und E. Rosengren, Experientia 15, 10-11 (1959).

3) M. G. Jaoby, Amer. J. Psychiat. 116, 555-56 (1959).

4) T. N. Chase, Neurology 20, 36-40 (1970).

5) N.-E. Anden, A. Carlsson, A. Dahlström, K. Fuxe, N.-A. Hillarp und K. Larsson, Life Science 3, 523 (1964).

6) H. Ehringer und O. Hornykiewicz, Klin. Wschr. 38, 1236-39 (1960).

7) W. Birkmayer und E. Neumayer, Z. Neurol. 202, 257-80 (1972).

8) H. Bernheimer, W. Birkmayer und O. Hornykiewicz, Klin. Wschr. 39, 1056-59 (1961).

9) G. Chazot, C. Confavreux, F. Mauguiere und B. Schott, Nouv. Presse Méd. 5, 277 (1976).

10) A. Coppen und M. Metcalfe, Lancet I, 654-57 (1972).

11) H. P. G. Schneider und S. M. McCann, Endocrinol. 85, 121-32 (1969).

12) N.-E. Anden, J. Pharm. Pharmacol. 24, 905-6 (1972).

13) T. Hökfelt, A. Ljungdahl, K. Fuxe und O. Johansson, Science 184, 177-79 (1974).

14) L. I. Goldberg, Dopamin: The Different Catecholamin, in: R. Schröder, Dopamin, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York 1975.

15) T. L. Sourkes, Rev. Can. Biol. 31, 153-68 (1972).

16) M. L. Vogt, Adv. Neurol. 3, 217-22 (1973).

17) J. D. Connor, The Nigro-Neostrial Pathway: The Effects Produced by Iontophoretic Dopamin, 193-206, und O. Hornykiewicz, Dopamine and Extrapyramidal Motor Function and Dysfunction, in: Irwin J. Koplin (Hrg.), Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., Vol. 50, Neurotransmitter, The Williams & Wilkins Company, Baltimore 1972.

18) Handb. Exp. Pharm. XXXIII, Catecholamines, Ed. H. Blaschko und E. Muscholl, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1972.

19) G. N. Woodruff, Comp. Gen. Pharmacol. 2, 439-55 (1971).

20) Adv. Neurol. 3, Raven Press, New York 1973.

21) G. M. Everett und J. W. Borcherding, Science 6, 849-50 (1970).

22) K. Y. Ng, T. N. Chase, R. W. Coburn und I. J. Kopin, Science 170, 76-77 (1970).

23) A. M. Ernst, Psychopharmacol. 7, 391-99 (1965).

24) N.-E. Anden, A. Rubenson, K. Fuxe und T. Hökfelt, J. Pharm. Pharmacol. 19, 627-29 (1967).

25) J. G. Cannon, J. F. Hensiak und A. M. Burkman, J. Pharm. Sci. 52, 1112-13 (1963).

26) J. G. Cannon, R. V. Smith, A. Modiri, S. P. Rood, R. J. Borgman, M. A. Aleem und J. P. Long, J. Med. Chem. 15, 273-76 (1972).

27) M. V. Koch, J. G. Cannon und A. M. Burkman, J. Med. Chem. 11, 977-81 (1968).

28) S. Lal, T. L. Sourkes, K. Missala und G. Belendiuk, Eur. J. Pharmacol. 20, 71-79 (1972).

29) D. Berney, T. J. Petcher, J. Schmutz, H. P. Weber und T. G. White, Experientia 31, 1327-28 (1975).

30) R. M. Pinder, D. A. Buxton und G. N. Woodruff, J. Pharm. Pharmacol. 24, 903-04 (1972).

31) G. N. Woodruff, A. O. Elkhawad, A. R. Crossman und R. J. Walker, J. Pharm. Pharmacol. 26, 740-41 (1974).

32) J. G. Cannon, J. C. Kim, M. A. Aleen und J. P. Long, J. Med. Chem. 15, 348-50 (1972).

33) A. M. Burkman, Neuropharmacology 12, 83-85 (1973).

34) R. Miller, A. Horn und L. Iversen, Nature 250, 238-41 (1974).

35) B. Costall, R. J. Naylor und R. M. Pinder, J. Pharm. Pharmacol. 26, 753-67 (1974).

36) R. G. Taborsky, P. Delvigs, I. H. Page und N. Crawford, J. Med. Chem. 8, 460-66 (1965).

37) W. H. Oldendorf, Drug Penetration of Blood-Brain-Barrier, H. Zimmermann und R. George (Ed.), Raven Press, New York 1974.

38) W. H. Oldendorf, S. Hyman, L. Braun und S. Z. Oldendorf, Science 178, 984-86 (1971).

39) L. I. Goldberg, P. F. Sonneville und J. L. McNay, J. Pharmacol. Exp. Ther. 163, 188 (1968).

40) R. Miller, A. Horn und L. Iversen, Nature 250, 238-41 (1974).

41) R. J. Borgman, J. J. McPhillips, R. E. Stritzel und I. G. Goodman, J. Med. Chem. 16, 630-33 (1973).

42) R. J. Baldessarini, K. G. Walton und R. J. Borgman, Neuropharmacology 14, 725-31 (1975).

43) S. Prepas, M. K. Menon und W. G. Clark, J. Pharm. Pharmacol. 25, 659-60 (1973).

44) K. Fuxe, Adv. Neurolog. 3, 273-79 (1973).

45) P. Jenner, A. R. Taylor und D. B. Campbell, J. Pharm. Pharmacol. 25, 749-50 (1973).

46) B. L. Konson und P. P. Saksonov, Farmakol. Toksikol. 9, 14-21 (1946), [C.A. 41, 5634i (1947)].

47) H. Kreitmair, Pharmazie 7, 507 (1952).

48) V. V. Berezhinskaya, E. E. Aleshinskaya und Y. A. Aleskina, Farmakol. Toksikol. 31, 44-46 (1968) [C.A. 68, 94521z (1968)].

49) A. K. Reynolds und L. O. Randall, "Morphine and Related Drugs", 223, Univ. of Toronto Press, Toronto 1957.

50) W. S. Saari, S. W. King und V. J. Lotti, J. Med. Chem. 16, 171-72 (1973).

51) G. Ehrhart und H. Ruschig, Arzneimittel, 2. Aufl., Bd. 1, S. 338, Verlag Chemie, Weinheim 1972.

52) P. Karrer, C. H. Eugster und P. Waser, Helv. Chim. Acta 32, 2381-85 (1949).

53) L. Scheljaskov, N. Bikova, E. Denkova, L. Daleva, J. Sejkova, I. Ilarionov, S. Zarkova und W. Ognjanova, Wiss. Beitr. Martin-Luther-Univ., Halle-Wittenberg, 229 (1969).

54) Z. J. Vejdelek, V. Trcka und M. Protiva, J. Med. Chem. 3, 427-440 (1961).

55) W. Logemann, L. Almirante, L. Caprio und A. Meli, Chem. Ber. 88, 1952 (1955).

56) Japan. 22.852 (64) (1962), [C.A. 62 11817e (1965)].

57) B. T. Ho, W. M. McIsaac, K. E. Walker und V. Estevez, J. Pharm. Sci. 57, 269 (1968).

58) B. T. Ho, W. M. McIsaac und K. E. Walker, J. Pharm. Sci. 57, 1364 (1968).

59) B. T. Ho, W. M. McIsaac und L. W. Tansey, J. Pharm. Sci. 58, 998 (1969).

60) B. T. Ho, G. E. Fritchi, P. M. Kralitz, L. W. Tansey, K. E. Walker und W. M. McIsaac, J. Pharm. Sci. 58, 1423 (1969).

61) Japan. 2789 (66) (1963), [C.A. 64 17604c (1966)].

62) U. S. 3,029,247 (1962),[C.A. 57 8580 (1962)].

63) Ger. Off. 206 2828 (1972).

64) Japan. 72 45,356 (1973),[C.A. 78 58385f (1973)].

65) Japan. 72 45,355 (1973),[C.A. 78 58386g (1973)].

66) Japan. 72 45,357 (1973),[C.A. 78 58388j (1973)].

67) W. M. McIsaac, D. Taylor, K. E. Walker und B. T. Ho, J. Neurochem. 19, 1203-06 (1972).

68) K. Rehse und H. Schulte-Sienbeck, Dissertation H. Schulte-Sienbeck, FU Berlin 1975.

69) M. P. Cava, A. Venkateswarlu, M. Srinivasan und D. L. Edie, Tetrahedron 28, 4299-4307 (1972).

70) M. P. Cava, Y. Watanabe, K. Bessho und M. J. Mitchell, Tetrahedron Lett. 1968, 2437-42.

71) H. A. Linde und M. S. Ragab, Helv. Chim. Acta 51, 683-87 (1968).

72) K. Rehse, Arch. Pharm. (Weinheim) 302, 487-94 (1970).

73) K. Rehse, Arch. Pharm. (Weinheim) 305, 625-29 (1972).

74) M. P. Cava, S. C. Havicek, A. Lindert und R. J. Sprangler, Tetrahedron Lett. 1966, 2937-40.

75) N. C. Yang, G. R. Lenz und Arnon Shani, Tetrahedron Lett. 1966, 2941-46.

76) H. Budzikiewicz, C. Djerassi und D. H. Williams, Mass Spectrometry of Organic Compounds, S. 116, Hrg.: J. C. P. Schwarz, Holden-Day, Inc., San Francisco 1967.

77) J. Tafel und K. Naumann, Chem. Ber. 34, 3291 (1901).

78) J. M. Gulland, W. H. Perkin und R. Robinson, J. Chem. Soc. 1927, 1027.

79) R. Rees und H. Smith, J. Med. Chem. 10, 624-27 (1967).

80) S. P. Findlay, J. Am. Chem. Soc. 73, 3008-11 (1951).

81) Organikum, 13. Aufl., S. 549-50, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1974.

82) A. M. Patterson, L. T. Capell und D. F. Walker, The Ring Index, 2. Aufl., Am. Chem. Soc., Washington 1960.

83) M. Hesse, in: Fortschritte der Massenspektrometrie, Vol. 1, 91, Hrg.: H. Budzikiewicz, Verlag Chemie, Berlin 1974.

84) R. A. Abramovitch und I. D. Spenser, Adv. in Het. Chem. 3, 79-207, Academic Press, New York - London 1964.

85) R. A. Abramovitch und D. Shapiro, J. Chem. Soc. 1956, 4589.

86) Roussel-Uclaf. Fr. M. 5395, [C.A. 63, 13340f (1965)].

87) M. Protiva, Z. J. Vejdelek, J. O. Jilek und K. Macek, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 3978 (1959).

88) A. M. Ashan und W. H. Linell, J. Chem. Soc. 1963, 3928.

89) S. Agurell, B. Holmstedt und J. E. Lindgren, Am. J. Pharm. 140, 148 (1968).

90) R. T. Coutts, R. A. Locock und G. W. A. Slywka, Org. Mass. Spect. 3, 879-889 (1970).

91) P. T. E. Shannon und W. M. Leyshon, J. Chem. Soc. C, 1971, 2837-39.

92) l. c. 85) S. 4593.

93) R. C. S. Audette, H. M. Vijayanagar, J. Bolan und K. W. Clark, Can. J. Chem. 48, 149-55 (1970).

94) I. Clerc und E. Pretsch, Kernresonanzspektroskopie, S. 88, Akadem. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1970.

95) J. Seibl, Massenspektrometrie, S. 162, Akadem. Verlagsgesellschaft, Frankfurt/M. 1970.

96) S. Irwin, Psychopharmacologica 13, 222-57 (1968).

97) D. E. S. Campbell und W. Richter, Acta Pharmacol. et Toxicol. 25, 345-63 (1967).

98) V. G. Vernier, H. M. Hanson und C. A. Stone, in: "Psychosomatic Medicine", 683-90, Hrg.: E. H. Nodine, J. H. Moyer, Lea und Febinger, Philadelphia 1962.

99) B. Rubin, M. H. Malone, M. H. Waugh und J. C. Burke, J. Pharmacol. Exp. Ther. 120, 125-36 (1957).

100) E. Siegmund, R. Cadmus und G. Lu, Proc. Soc. Exper. Biol. 95, 729-31 (1957).

101) E. A. Swinyard, W. C. Brown und L. S. Goodman, J. Pharmacol. Exp. Ther. 106, 319-30 (1952).

102) G. M. Everett, L. E. Blockus und J. M. Shepperd, Science 124, 79 (1956).

Lebenslauf

10. Febr. 1939	in Schöbendorf (Mark Brandenburg) geboren
Eltern	Otto und Erna Piesker geb. Haase
1945 - 1953	Grundschule in Schöbendorf/Lynow
1953 - 1957	Gerhart-Hauptmann-Oberschule in Luckenwalde
Mai 1957	Reifeprüfung
1957 - 1958	Albert-Einstein-Oberschule in Berlin-Britz, Anerkennung des Reifezeugnisses der DDR
WS 1958/59 - WS 1963/64	Studium des Bauingenieurwesens und der Rechtswissenschaft an der Technischen Universität Berlin und der Freien Universität Berlin
1964 - 1967	Kaufmännischer Angestellter
1967 - 1969	Pharmazeutisches Praktikum
März 1969	Pharmazeutische Vorprüfung
SS 1969 - WS 1971/72	Studium der Pharmazie an der Freien Universität Berlin
April 1972	Pharmazeutisches Staatsexamen in Berlin
Mai 1972	Approbation als Apotheker
15. Mai 1972	Beginn der vorliegenden Dissertation
15. Mai 1972 - 31. März 1977	Wissenschaftlicher Assistent am Fachbereich Pharmazie der Freien Universität Berlin

difo-druck · 8600 bamberg
untere königstraße 30